علـم الـوراثة البـشري

Human Genetics

ترجمة وإعداد

م. د. محمد علـي عجلونـــي

اختصاصــــي في طـــب الأطفــــال

مــــدَّرس الأمـــــراض الوراثيـــــــة

في كلية الطب - جامعة دمشق

أمجد النقيب

تقديم

أ. د. أحمد عثمان

أستاذ علم الوراثة

كلية الطب - جامعة دمشق

دار القدس للعلوم

الطبعة العربية الأولى .

مقدمة الأستاذ الدكتور أحمد عثمان

لم يشهد علم من العلوم البيولوجية الطبية تقدماً كالتقدم الذي حصل لعلم الوراثة Genetics. لقد نجح Mendel قبل بداية القرن التاسع عشر بوضع المبدأين الأساسيين في علم الوراثة: الانفصال المستقل للصفات والتوزيع المستقل للصفات. كما نجح بتصور العامل الوراثي وطريقة توريثه من الآباء إلى الأبناء، ثم تتالت الأعمال والاكتشافات في هذا المنحى. ولكن التقدم الهائل لعلم الوراثة لم يقلع بالسرعة الفائقة التي عرفها إلا بعد وضع Watson-Crick نموذج الحلزون المضاعف الشريط Double Helix لجزئية الـ DNA، وهي المادة الوراثية، ووضعا أيضاً طريقة تضاعفه الذاتي واستنساخه ثم ترجمته بعد اكتشاف مفهوم الشيفرة الوراثية Genetic Code ووجودها المادي، وأيضاً تحديد مفهوم المورثة Gene وصنواتها Alleles وطفراتها Mutations. وفي هذا الإطار ساهمت مئات المخابر وآلاف الباحثين في العالم في اكتشاف وفهم آلية العمل المورثي والتعبيرية المورثية Gene Expression التي يتظاهر بواسطتها نمط مورثي Genotype بنمط شكلي Phenotype (الصفة).

ولكن القفزة الهائلة لهذا العلم تمت عندما تقدمت أساليب البيولوجيا الجزيئية Molecular Biology والتقانات الحيوية Biotechnology وبزوغ فجر الهندسة الوراثية Genetic Engineering، إذ مكنت هذه الوسائل من الدخول إلى كينونة المادة الوراثية وكشف مجاهيلها. ومع انتهاء الأعمال الرئيسية لمشروع المجين البشري Human Genome Project أصبح لعلم الوراثة مكانة رائدة بين العلوم البيولوجية – الطبية.

وفي المجال الطبي، أسهمت وسائل علم الوراثة إسهاماً كبيراً في تشخيص القسم الأكبر من أسباب الأمراض الوراثية على المستوى الصبغي والمستوى المورثي. لقد أصبحت معظم، إن لم يكن جميع المتلازمات العائدة لزيوغ صبغية Chromosomal Aberrations سهلة الكشف، وأيضاً الأمراض الوراثية التي تعود لعمل مورثة واحدة Single Gene Disorders. وشخصت كذلك الاضطرابات التي تعود لعوامل وراثية – بيئية مشتركة. أكثر من ذلك، تمكنت وسائل تحليل الـ DNA الجزيئية من كشف وتحديد صنوات (أليلات) موضع مورثي Gene Locus ممرض، وتحديد الأشد إمراضاً منها.

أما في المستوى العلاجي، فلاتزال وسائل الهندسة الوراثية في طور التقدم. نجحت هذه الوسائل في ابتكار فرع جديد لها دعي المعالجة الوراثية Gene Therapy الذي يطمح باستبدال مورثة مريضة بأخرى سليمة لجنين قبل التعشيش أو داخل الرحم أو لفرد بالغ، وسيشكل ذلك حلاً لأمراض ليست لها حلول في المعالجة الطبية التقليدية كأمراض الدم الوراثية وأمراض الكبد الوراثية والسرطانات وغيرها. كما نجحت هذه الأساليب في ابتكار فرع آخر دعي المعالجة الخلوية Cell Therapy يطمح باستبدال خلايا مريضة (بكامل مجينها) بخلايا سليمة من نفس الفرد. وفتح مداولة الخلايا الجذعية Stem Cells الجنينية والبالغة الباب على مصراعيه لمقاربة هذا العلم.

ويقدم الجزء الوراثي من هذا الكتاب (المرجع في طب الأطفال لـ Nelson) عرضاً مكثفاً وشاملاً لمفهوم علم الوراثة وبنية المادة الوراثية على المستويات المجهرية والجزيئية والخلوية، وعرضاً لآلية وكيفية عملها. ثم ينتقل إلى شرح الوسائل التشخيصية والعلاجية لهذا العلم بعرض للطرق والتقانات وعرض لعدد كبير من الأمثلة المدروسة والمستنتجة من آلاف الأبحاث المجراة في العالم. ويقدم بالتالي ذخيرة لا بأس بها للمطلع والدارس لابد منها قبل التوسع في أمهات كتب علم الوراثة. وحسناً فعل هذا الجزء بإبراز النواحي البشرية السريرية التطبيقية لمن يرغب في مداولة ومقاربة مرضى الأسباب الوراثية.

جاءت الترجمة دقيقة وأمينة، وجاءت الجمل مترابطة ومفهومة، ونجحت الترجمة في نقل المصطلحات العلمية الكثيرة والدقيقة والمعقدة إلى اللغة العربية، وباللغة الطبية المعروفة والمفهومة. وإنني في هذه المناسبة مطمئن لسلامة الترجمة ومطمئن للفائدة العلمية المرجوة من هذا الجزء للراغبين في التعليم والخوض في مجاهيل هذا العلم الفذ.

د. أحمد عثمان

أستاذ علم الوراثة

كلية الطب – جامعة دمشق

مقدمـــة الناشـــر

بسم الله الرحمن الرحيم

بما أن عجلة التطور الطبي لا تتوقف أبداً والاكتشافات الطبية تسابق الزمن كان واجب علينا في دار القدس للعلوم الطبية المساهمة في اللحاق بركب هذا التطور عن طريق ترجمة أهم المراجع الطبية وأقسامها ولعل من أهمها هو المرجع الطبي الشهير في طب الأطفال (نلسون) الذي يدرس في العديد من الجامعات العالمية وقد قدمنا العديد من أجزاء هذا الكتاب واليوم نفخر بتقديم أحد أهم الأجزاء وهو علم الوراثة البشري. هذا العلم الأسرع تطوراً بما يضم من اكتشافات حديثة وعملية جديدة.

حيث يبدأ الكتاب بالأساس الجزيئي للاضطرابات الوراثية ثم التشخيص الجزيئي للأمراض الوراثية وطراز الوراثة والشذوذات السريرية وكيفية تشخيصها ومعالجتها جينياً ثم ينتهي الكتاب بالطرق الحديثة للاستنصاح الوراثي وآخر ما توصل إليه العلم وخاصة علم التشوهات.

لقد توخى الأستاذ الدكتور محمد علي عجلوني في ترجمة هذا الكتاب أن تكون بمنتهى الدقة والوضوحية مع أنه من المعروف أن علم الوراثة هو من العلوم الحديثة المعقدة.

والله ولي التوفيق

د. محمود موسى طلوزي

رئيس القسم الطبي

والمدير العام لدار القدس للعلوم

مقدمة الكتاب

يعتبر علم الوراثة من العلوم الحديثة إذا ما قورن ببقية الفروع العلمية ولكنه استفاد كثيراً من تلك العلوم بحيث تقدم بخطى سريعة ومثيرة معاً.

لقد أعاد صياغة الكثير من العلوم وأخص بالذكر منها العلوم الطبية بحيث قال أحد العلماء في التسعينيات (يجب أن نبحث عن جذور الداء أي على المستوى الجزيئي). تنتشر الأمراض الوراثية (من تشوهات وأمراض جينية وصبغية المنشأ) بنسبة 3٪ من الولادات الحية وترتفع إلى أكثر من الضعفين في حال زواج ذوي القربى والمجتمعات المعزولة، وبما أن معظمها يتظاهر منذ الولادة، فكان من الأولى والأجدر أن يهتم طبيب الأطفال بهذه الأمراض.

ولذلك حرصت على نقل فصل علم الوراثة البشري من كتاب (المرجع في طب الأطفال لنيلسون) من هذا المنطلق أولاً ومن إحساسي الشخصي بحاجة طلاب الطب وطلاب الاختصاص في طب الأطفال إلى نقل هذا العلم الحديث من حيث كونه علماً ومن حيث المصطلحات أو التسميات إلى العربية، ثانياً.

لقد التزمت خلال ترجمة المصطلحات بما ورد في المعجم الطبي الموحد طبعة 2004 بشكل شبه مطلق مع ذكر التسمية بالإنكليزية وفي بعض الأحيان التسمية الشائعة بالعربية حتى أخفض من وقع بعض التسميات التي لم تكن معروفة لدى الغالبية العظمى من القراء.

في النهاية، أرجو من الله العلي القدير أن أكون قد وفقت في هذا العمل بحيث أكون قد نقلت هذا الفصل بأمانة علمية والتزام ووفاء للغتنا العربية التي أعتز بها ولا يغيب عن بالي عصر الازدهار العربي الإسلامي في العصور الوسطى حيث كانت بقية الأمم في ظلام حضاري دامس.

د. محمد علي عجلوني

المحتويات

- الفصل 1 -

الأساس الجزيئي للاضطرابات الوراثية

The Molecular Basis of Genetic Disorders

تأثير علم الوراثة على الممارسة السريرية لطب الأطفال:

THE IMPACT OF GENETICS ON THE CLINICAL PRACTICE OF PEDIATRICS:

يمكن اعتبار جميع الأمراض البشرية كطيف مؤلف من حالات محددة وراثياً بالكامل إلى حالات محددة بيئياً بالكامل. تقع معظم الاضطرابات في مكان ما بينهما. هناك بعض الأفراد الذين يظهرون بعض الميل الوراثي أو المقاومة لحالة حيث تلعب البيئة دوراً لتحدد فيما إذا الفرد سيصاب أم لا.

رغم الإدراك أن الاضطرابات الوراثية الفردية نادرة، فإنها عندما تؤخذ كمجموعة كاملة تكون مسؤولة عن نسبة مهمة من المرض والعجز عند الأطفال. حددت مراكز المراقبة والوقاية من الأمراض أن العيوب الولادية والاضطرابات الوراثية تمثل سبباً رئيسياً للمراضة والوفيات في سن الرضاعة والطفولة. تشمل 25٪ - 39٪ من قبولات مشافي الأطفال أطفالاً مصابين باضطرابات محددة وراثياً أو محددة وراثياً بشكل جزئي، يتعلق 11٪ من وفيات الأطفال بحالة وراثية مستبطنة Underlying.

تقدم مشروع المجين البشري Human Genome Project للأمام بخطى حثيثة وإن مسودة أولية هي الآن كاملة، والتي شملت 90% من التسلسل مع خريطة عالية الميز يتوقع أن تظهر في عام 2003 . تضم المعلومات المهمة والمدهشة التي زودنا به مشروع المجين البشري التالي:

1. إن المجين هو كتيل بشدة Lumpy– أي، تملك بعض المناطق جينات وظيفية مرصوصة معاً بينما تتألف مناطق أخرى مما يسمى الدنا المالئ.
2. قد يملك البشر جينات أقل من المتوقع، تقريباً 38000 جيناً ويملك العديد من الكائنات الحية الدنيا جينات أكثر من البشر.
3. تصنع الجينات البشرية بروتينات أكثر لكل جين (وسطياً ثلاثة) من العديد من الكائنات الحية الأخرى
4. إن البروتينات البشرية هي أكثر تعقيداً من تلك المصادفة عند الكثير من الكائنات الحية الأخرى.
5. قد تنجم العشرات من الجينات البشرية عن النقل الأفقي من الجراثيم.
6. توفر التسلسلات المتكررة في المجين البشري سجلاً متقادماً يرجع تاريخه إلى 800 مليون سنة.
7. يملك المكون الرئيسي للدنا DNA المالئ وظيفة هامة.
8. إن معدل الطفرة عند الذكور هو ضعفا معدل الطفرة عند الإناث.
9. إن البشر (بما فيهم جميع المجموعات الإثنية والعرقية المختلفة) هم مثيلون identical على المستوى الجيني الوظيفي بنسبة 99.9 %، مما يقتضي على أنه لايوجد أساس وراثي للتصنيف العرقي الدقيق. رغم ذلك، يوجد واصمات * جينية markers وجينات نوعية للأعراق المختلفة.

---

* تعدد الأشكال الجيني ذو طراز الوراثة البسيط يحدث بألائل متعددة، وبالتالي يفيد في الدراسات العائلية وفي دراسات توزع الجينات في السكان، وفي تحليل الارتباط.

بما أن طبيعة التغيرات الحادثة على مستوى الدنا في الاضطرابات الوراثية تصبح أكثر وضوحاً، فإنه من الممكن تشخيص العديد من العيوب الولادية المحددة وراثياً بدقة والتنبؤ بحدوث الاضطرابات الوراثية كهلية البدء عن طريق تحليل الدنا. تفوق القدرة المعاصرة لتشخيص الحالات الوراثية القدرة الحالية على شفائها، رغم ذلك، يمكن للتشخيص الدقيق أن يحسن علاج المرض الوراثي مثل تجنب العوامل البيئية التي تسبب أو تفاقم المرض بوجود الجين (التدخين وعوز مضاد التربسين $\alpha1$-). في أمثلة قليلة، يمكن للعلاج الجيني أن يشفي بالكامل اضطرابات وراثية وبما أنه تم تحديد البروتينات المتغيرة المترافقة مع الجينات المتغيرة فإن طرائق مبتكرة لعلاج الاضطرابات الوراثية من خلال إعاضة البروتينات المتغيرة آخذة في التطور.

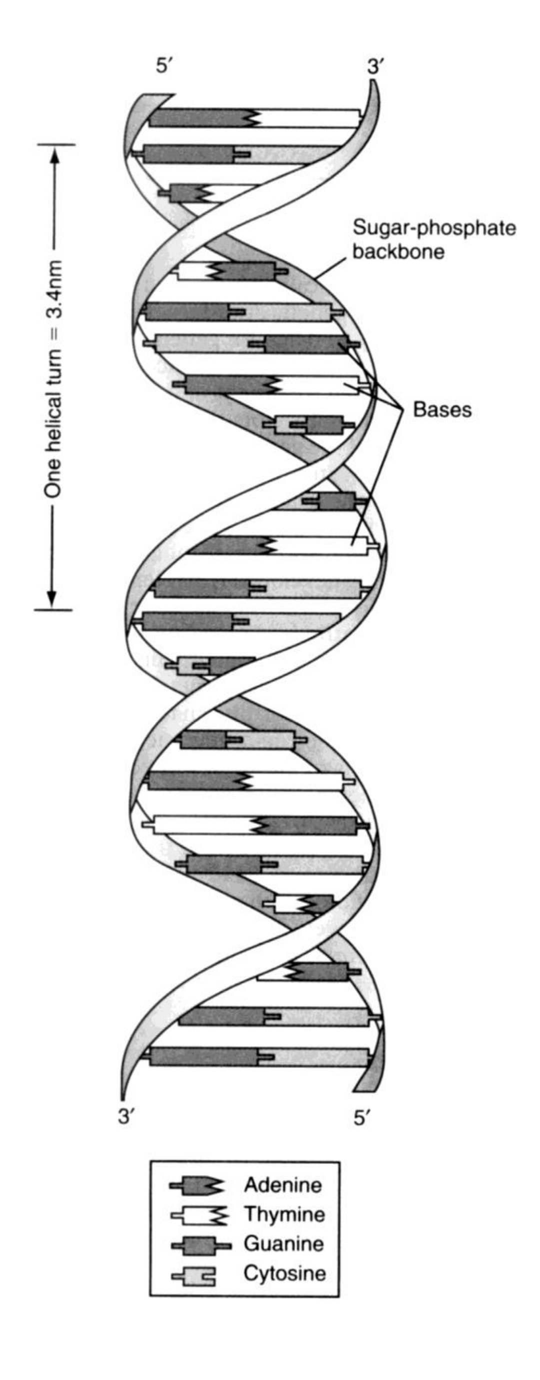
إن علم المجين الدوائي Pharmacogenomics هو تقدم مثير في ممارسة الطب السريري وهو اصطناع الأدوية الحديثة اعتماداً على الاختلافات الوراثية في الاستجابة للدواء, ويعتمد العلاج الدوائي الفردي على نمط المريض الجيني المتعلق بالإنزيمات المستقلبة للدواء أوعلى مبادئ حرائك الدواء أو على المبادئ المتعلقة بالديناميكا الدوائية الأخرى. إن ما كان يسمى سابقاً تفاعلات التحساس الذاتي idiosyncrasy للدواء يعرف الآن كاختلافات في الألائل alleles لجين نوعي أو كفروق بكامل الجينات التي تستقلب الدواء لمستقلب سمي. إن الفروق الأليلية لـ MDRI (جين مقاومة أدوية متعددة — بروتين سكري p ناقل لعدة أدوية) أو للجينات المستقلبة للعديد من الأدوية الخاصة بجملة السيتوكروم p450 هما مثالان لبيان كيف يمكن لنفس جرعة الدواء أن تملك تأثيرات سريرية متغيرة أو تحرز مستويات مختلفة لدواء عند مرضى لديهم ألائل مختلفة. سوف تصبح المعالجة الدوائية أكثر فعالية وأقل ترافقاً مع التأثيرات الجانبية عند تطبيق علم المجين الدوائي.

□ المجين البشري THE HUMAN GENOME:

يملك المجين البشري 38000 جيناً تقريباً وهي وحدات منفردة لتوريث جميع الخلال traits. تحوي خلايا الخط الإنتاشي أو التوالدي نسخة واحدة (N) لهذه المتممة الوراثية فهي فردانية haploid, بينما تحوي الخلايا الجسدية (الخلايا غير الإنتاشية) نسختان كاملتان (2N) فهي ضعفانية diploid. تنتظم الجينات ضمن قطع طويلة من الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين (الدنا) والتي تكون خلال الانقسام الخلوي مكتنزة على شكل أبنية ملتوية معقدة مع البروتينات مشكلة الصبغيات. يوجد في كل خلية جسدية 46 صبغياً (22 زوجاً من الصبغيات الجسدية وزوجاً جنسياً XX عند الأنثى وXY عند الذكر). تحوي الخلايا الانتاشية (النطفة، البيضة) 22 صبغياً جسدياً وصبغياً جنسياً واحداً ويكون الناتج 23 صبغياً. يتحقق عند الإخصاب، ثانية في المضغة متممة الصبغي الضعفاني 46 الكاملة.

يتركب جزيء الدنا من ثلاث كتل بانية: سكر خماسي (ريبوز منزوع الأوكسجين)، زمرة فوسفات، أحد أربعة أنماط من الأسس bases إما بورينات (أدنين، غوانين) أو بيريميدينات (تيمين، سيتوزين) (الشكل 1 –1)، تشكل هذه الأسس الأربعة ألفباء الرامزة codon الجينية. إن الوُحيدات الأساسية للدنا هي النوكليوتيد والذي يتركب من ريبوز منزوع الأوكسجين وزمرة فوسفات مع أساس واحد. إن بنية جزيء الدنا هي تلك التي للحلز المزدوج double helix وهي سلم ملتف يتألف جانباه من السكر والفوسفات ودرجاته من الأسس (انظر الشكل 1-1). تحوي كل درجة أساساً بورينياً وآخر بيريميدنياً مرتبطان مع بعضهما بطريقة نتكهن بها "A" مع "T" و"C" مع "G". ترمزالتسلسلات ذات الأطوال المختلفة من أسس النوكليوتيد بروتينات مختلفة. ترمّز ثلاثيات فردية الرنا النقال transfer RNA المناسب والذي يتناسب أيضاً مع الحمض الأميني النوعي. تحوي كل مجموعة فردانية من الجينات حوالي 3 مليار زوج نوكليوتيد يرمّز مجموعها المنظومة المعقدة من البروتينات البشرية. إن جزءاً صغيراً

فقط من دنا الخلية هو المادة التي تعمل وظيفياً خلال القسم النشيط استقلابياً من الدورة الخلوية ويقدر هذا بـ 10٪ من إجمالي الدنا. قد تكون بعض المادة الجينية غير النشطة هامة في تنظيم تعبير الجين أو في بنية ووظيفة الصبغي.



الشكل1-1: حلز الدنا المزدوج، ذو العمود الفقري من الفوسفات والسكر والأسس النتروجينة.

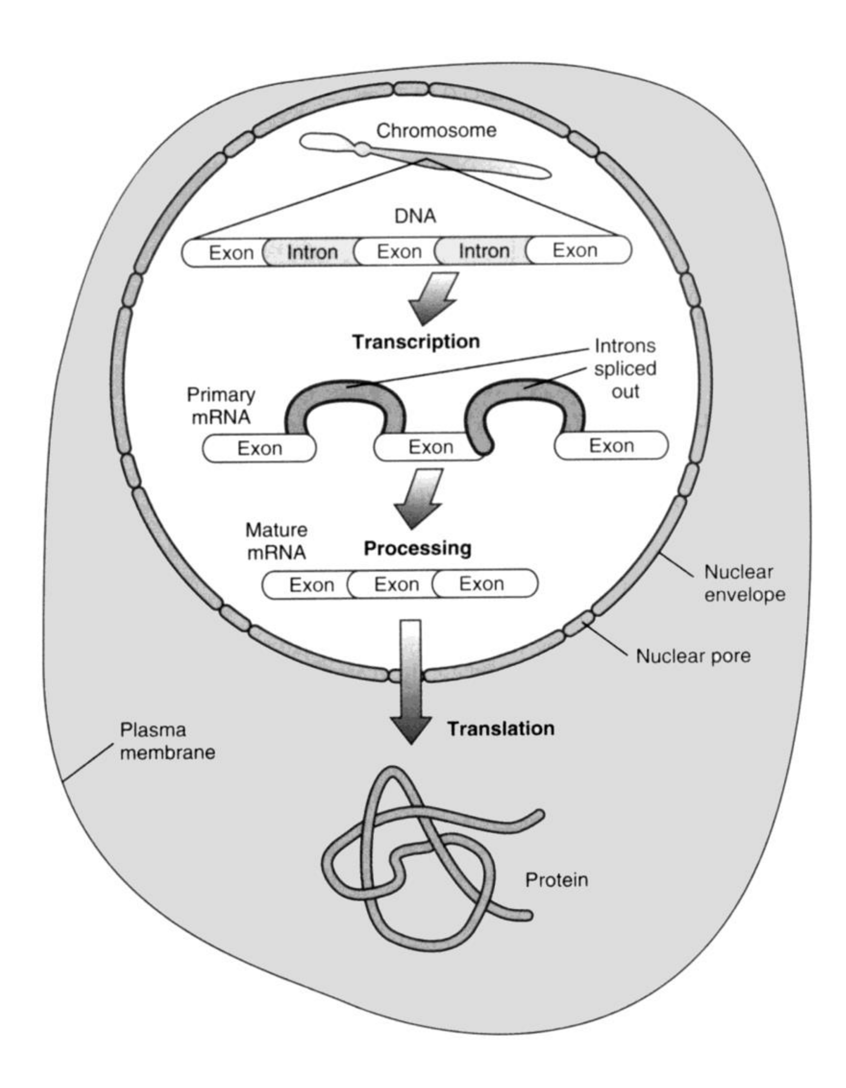
توجد معظم المادة الوراثية في نواة الخلية. تحوي المتقدرات (عضيات منتجة لطاقة الخلية) مجينها الخاص. يتألف *الصبغي المتقدري* من قطعة دنا دائرية ثنائية الطاق Double - Strand، والتي تحوي 16000 زوج أسس bp وقد تمت سلسلته بالكامل. تنتج البروتينات التي تشكل المتقدرات إما في المتقدرات (من المعلومات المتواجدة في المجين المتقدري) أو من المعلومات المتواجدة في المجين النووي والتي تنقل إلى داخل العضي. تنشأ كل المتقدرات من الأم (لأن النطفة لا تحمل عادة متقدرات إلى البيوض المخصبة)؛ تعكس المتقدرات المختلفة داخل الخلية الواحدة مع تنوع مجيناتها الخطوط الأمومية التي نزلت منها.

بنية ووظيفة الجينات:
THE STRUCTURE AND FUNCTION OF GENES:

إن الغاية الأساسية للجينات هي انتاج البروتينات والإنزيمات ويتم ذلك من خلال سلسلة من العمليات يطلق عليها مصطلحات: الانتساخ transcription، المعالجة processing، والترجمة translation. ينقل الدنا معلوماته من خلال تحوله إلى دنا وحيد الطاق حيث يعمل أحدهما أو كلاهما كمرصاف template* يتم نسخه. إذا حدث ذلك خلال تنسخ الخلية فإنه يتم نسخ طاقي الدنا مشكلين جزيئي دنا بنتين ثنائيي الطاق جديدين عبر حدث يسمى التنسخ. إذا تمت هذه العملية في القسم النشيط استقلابياً من الدورة الخلوية، فإن طاقاً واحداً فقط يتم نسخه مشكلاً طاقاً من الرنا المرسال mRNA أثناء الانتساخ. ينتسخ التسلسل الكامل لدنا كل جين إلى رنا مرسال بما في ذلك المعلومات المستخدمة لترميز الحموض الأمينية (الإكسونات) exons والتسلسلات غير المرمزة بين الإكسونات (الانترونات) introns (انظر الشكل 1 –2). يفرق الرنا المرسال الناتج عن الدنا باستبدال سكر الريبوز بالريبوز منزوع الأكسجين وبالبيريميدين اليوراسيل (U) تيمين (T). يتم إنضاج هذا الرنا المرسال الأولي قبل مغادرته النواة عبر آلية يتم فيها استئصال الانترونات غير المرمزة من الجزيء وضفر splicing القطع المتبقية معاً لتشكل الرنا المرسال الوظيفي الذي يغادر عندئذ إلى الهيولى من أجل الترجمة. خلال الترجمة يوجه الرنا المرسال انتاج البروتينات في الريباسة ribosome عبر تشكيل أزواج أساسية بين ثلاثة من نوكليوتيداته تسمى

* طاق دنا أو رنا (رنا مرسال) الذي يعين تسلسل الأسس لطاق يركب حديثاً من الدنا أو الرنا مع كون الطاقان تتميميين.

الرامزات codons، وثلاثة نوكليوتيدات تتميمية Complementary على جزيء الرنا النقال تسمى الرامزات المضادة Anticodon. بما أن الريباسة تتحرك على طول تسلسل الرنا رامزاً رامزاً، يربط إنزيم معاً الحموض الأمينية المتجاورة المرتبطة مع جزيئات الرنا النقال من خلال تشكيل روابط تساهمية ببتيدية. يتم تحديد بنية السلاسل عديدة الببتيد، وفي نهاية الأمر البروتينات، عن طريق سَلسَلة الرنا المرسال.



الشكل 2-1: ملخص الخطوات المؤدية من الدنا إلى البروتينات. يحدث التنسخ **Replication** والانتساخ **Transcription** في نواة الخلية. ينقل عندئذ الرنا المرسال **mRNA** إلى الهيولى، حيث تتم ترجمة الرنا النقال **t RNA** إلى تسلسلات حموض أمينية مكونة بروتيناً.

الطفرات وعواقبها :

MUTATIONS AND THEIR CONSEQUENCES:

يهتم علم الوراثة الطبي بدراسة الاختلاف الوراثي البشري. إن أساس ذلك الاختلاف هو الطفرة أو، التغير في تسلسل الدنا. يمكن للطفرات أن تحدث وتحدث في كل خلية من الجسم: عندما تحدث في الخلايا الجسدية يكون هناك خطر تطور السرطان، وعندما تحدث في الخط الانتاشي يكون هناك خطر إمكانية أن ترث الذرية عجزاً بنيوياً أو وظيفياً. إن العديد من الطفرات حميد أو صامت، تفسر طفرات أخرى الاختلاف في وخامة المرض الوراثي (تعدد الأشكال) polymorphisms بينما تنتج أخرى عواقب جدية.

تسمح معرفة بعض الأنماط الشائعة للطفرات بفهم أفضل لإمراض العديد من الاضطرابات الوراثية (الشكل 1 –3).

(1) إذا كان هناك تغير في زوج أساسي وحيد (*طفرة نقطية*) point mutation، فإن واحداً من العواقب المتعددة قد تنتج: (1) قد لايكون هناك تغير في الحمض الأميني النوعي بسبب الفائض في الراموز الوراثي (طفرة صامتة)؛ (2) قد يؤدي إلى تغير الحمض الأميني (*طفرة مغلّطة*) missense mutation أو ؛ (3) قد تظهر رامزة التوقف، التي تنهي باكراً تغير عديد الببتيد (طفرة هرائية) nonsense mutation. تكوّن الخبَنات[*] deletions والغرزات[†] insertions صنفاً رئيسياً ثانياً للطفرات، في تلك التغيرات يكون زوج أساسي واحد أو أكثر مخبوناً أو مغروزاً ضمن تسلسل الدنا، إذا لم تكن أزواج أسس الخبن أو الغرز من مضاعفات الثلاثة فقد تنتج طفرة انزياح الإطار frameshift mutation. حيث تتبدل في هذه الحالات جميع الروامز باتجاه التيار downstream ويتغير بشكل واضح المنتج البروتيني. يصيب صنف ثالث شائع من الطفرات تسلسلات الدنا المكررة المترادفة tandem repeat. تحوي بعض الجينات سلاسل series طويلة من مكررات ثلاثية مثيلة identical مثل،

---

[*] فقد أي قسم من المادة الوراثية في الصبغي.

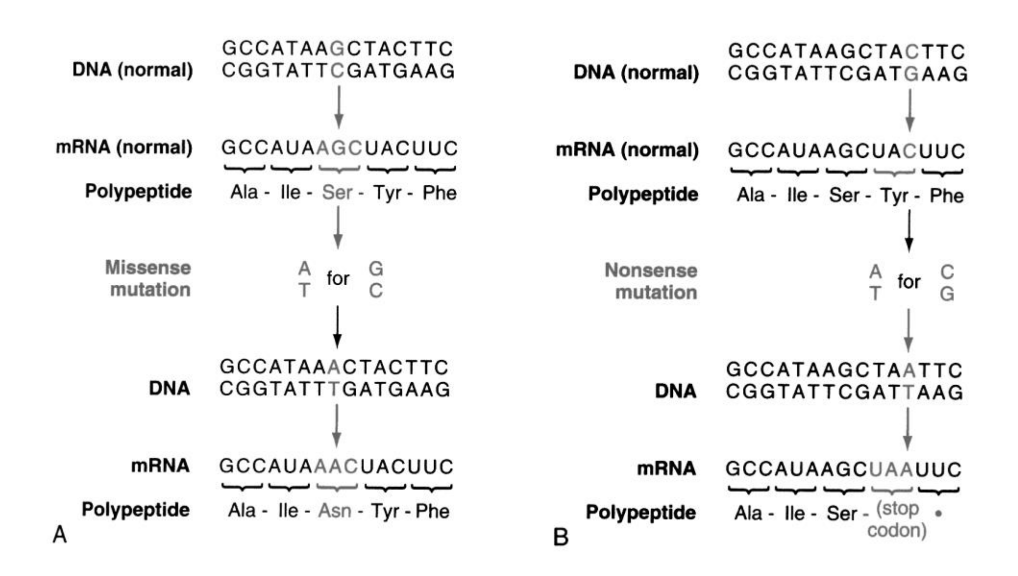
[†] إضافة قسم من المادة الوراثية في الصبغي.

CGGCGGCGGCGG وهكذا. ولسبب مجهول، في العديد من مثل هذه الجينات، هناك استعداد لتوسع عدد المكررات بشكل مثير أثناء الانتصاف meiosis أو أثناء نماءالجنين الباكر تحت بعض الظروف.

في مثل هذه الحالات يصبح الجين معطلاً (عبر عملية كيماوية، المَثيلَة methylation)، مؤدياً إلى عوز واضح أو غياب البروتين المرمَّز. تم تحديد العديد من الاضطرابات الوراثية التي تترافق مع توسع الثلاثيات المكررة (الجدول1 –1).

نستطيع عادة تصنيف الطفرات كمسببة لفقد الوظيفة loss of function أو لكسب الوظيفة gain of function. يمكن لطفرة كسب الوظيفة أن تؤدي إلى زيادة في قدرة جزيء بروتيني على إنجاز وظيفة سوية أو أكثر، أو وهو الأكثر شيوعاً، يمكن أن يؤدي إلى فرط التعبير أوإلى تعبير غير ملائم لمنتج الجين. كثيراً ما تنتج طفرات كسب الوظيفة اضطرابات صبغية جسدية سائدة. ينجم مرض شاركو- ماري – توث، النمط A1, أو الضمور العضلي الشظوي، وهو الشكل الأكثر شيوعاً لاعتلال الأعصاب المحيطي المزمن في الطفولة، عن تضاعف جين بروتين النخاعين المحيطي 22، مؤدياً إلى فرط تعبير منتج الجين. تمثل طفرة كسب الوظيفة في الودانة achondroplasia، وهو الشكل الأشيع للأثدان (خلل التنسج) dysplasias الهيكلية – قصيرة الطرف، الوظيفة المعززة enhanced لبروتين طبيعي. تنجم الودانة عن طفرة في مستقبلة نمو الأرومة الليفية 3 (FGFR3) التي تؤدي إلى تنشيط المستقبلة حتى في غياب عامل نمو الأرومة الليفية (FGF). كثيراً ما تشاهد طفرات فقد الوظيفة في الاضطرابات الصبغية الجسدية المتنحية والتي يفقد فيها 50٪ من فعالية الإنزيم عند متغاير الزيجوت heterozyogote وهي تكفي للسماح بوظيفة طبيعية. بشكل بديل، يمكن أن تؤدي طفرات فقد الوظيفة إلى حالات يكون فيها 50٪ من منتج الجين غير كاف من أجل وظيفة طبيعية (قصور فرداني) haploinsufficiency. يمكن أن تملك طفرات فقد الوظيفة سيادة سلبية التأثير dominant negative effect عندما يتعارض المنتج البروتيني الشاذ وبشكل فعال مع وظيفة المنتج البروتيني السوية.

قد يمنح صنف آخر من الطفرات صفة جديدة للبروتين المصطنع بدون تبديل الوظائف السوية للبروتين.



الشكل **1-3**: طفرات مغلِّطة: **(A)** تنتج تبدل حمض أميني واحد، بينما طفرات هرائية، **(B)** تنتج رامزة توقف في الـ **mRNA**. تنهي رامزات التوقف ترجمة عديد الببتيد.

الجدول 1-1: طفرات تعرض امتداد الثلاثيات المكررة.

الحالة	المكررة	موضع المكررة	عدد المكررة المرضى
FRAXA.	CGG	`5 اللامترجمة.	1000 – 200
FRAXE.	CGG		1000 – 200
FRAXF.	CGG		500 – 300
FRA16A.	CGG		2000 – 1000
الضمور العضلي البصلي والنخاعي.	CAG	ناحية مرمزة.	52 – 40
مرض هنتينغتون.	CAG	ناحية مرمزة.	86 – 37
رنح نخاعي مخيخي نمط 1.	CAG	ناحية مرمزة.	81 – 40
رنح نخاعي مخيخي نمط 11.	CAG	ناحية مرمزة.	59 – 35
رنح نخاعي مخيخي نمط 6.	CAG	ناحية مرمزة.	30 – 21
رنح نخاعي مخيخي نمط 7.	CAG	ناحية مرمزة.	130 – 38
الضمور المسنني الحمراوي – الشاحبي الليويسياني.	CAG	ناحية مرمزة.	75 – 49
الحثل العضلي التأتري.	CTG	`3 اللامترجمة.	2000 –50
رنح فردرايخ.	GAA	الانترون الأول.	900 –200

يستبدل في داء الخلية المنجلية حمض أميني ضمن جزيء الهيموغلوبين الذي ليس له تأثير على قدرة البروتين على نقل الأكسجين. رغم ذلك، بخلاف الهيموغلوبين الطبيعي، وتحت ظروف نقص الأكسجين، تتكدس سلاسل الهيموغلوبين المنجلي مشكلة أليافاً تشوه الخلايا الحمراء. يؤدي صنف أخير من الطفرات إلى تعبير شاذ للجين، عبر الزمان والمكان. إن العديد من الجينات المسببة للسرطان (الجينات الورمية) oncogenes هي منظمات طبيعية للتكاثر الخلوي أثناء تنامي المضغة ؛ لكن، عندما يعبر عنها في حياة البالغ، وفي خلايا لا يعبر فيها عنها عادة، فإنها قد تؤدي إلى تكون الورم.

قد تتنوع الخبنات من حيث امتدادها، وحتى عندما تكون غير مرئية على المستوى الوراثي الخلوي، فقد تضم جينات عديدة؛ غالباً ما يطلق عليها مصطلح الخبنات الصغيرة microdeletions. من خلال ضرب من المراتبات rearrangements قد تنشأ حالات يشار إليها بمتلازمات الجينات المتجاورة contiguous gene syndromes. قد يتنبه الطبيب السريري clinician إلى هذا الاحتمال عبر منظومة من الملامح السريرية المتنوعة بشكل غير عادي عند أي فرد أو عبر ظهور ملامح إضافية لحالة معروفة. مثال، بسبب القرب الفيزيائي الشديد لسلاسل الجينات، فإن الخبنات المختلفة التي تشمل الذراع القصير للصبغي X يمكن أن تنتج أفراداً لديهم توليفات متنوعة من الملامح التالية: سماك ichthyosis، متلازمة كالمان Kallman، مهق عيني ocular albinism، تخلف عقلي، ثدن (خلل التنسج) غضروفي منقط punctata chondrodysplasia، قامة قصيرة. تعتمد الملامح الفردية في كل حالة على إصابة تلك الجينات وعلى خسارة تسلسلات الدنا في المراتبة المستبطنة underlying. وصف العديد من متلازمات الجينات المتجاورة عند البشر وتشمل متلازمات Smith-Magenis، Rubinstein-Taybi, Digeorge, Prader-Willi.

تحدث المراتبات كالإزفاءات translocations* في الخلايا الجسدية. إن الأكثر فهماً هي المراتبة التي تحدث في الخلايا اللمفانية. إن بعض المراتبات مطلوبة من أجل تشكيل

* زيغ صبغي بنيوي تنتقل فيه قطعة من الصبغي إلى صبغي غير مماثل.

الغلوبلين المناعي الوظيفي في الخلايا البائية والمستقبلات المتعرفة على المستضد على الخلايا التائية. تقترن قطع كبيرة من الدنا الذي يرمز النواحي المتغيرة والثابتة في الغلوبلين المناعي أو مستقبلة الخلية التائية فيزيائياً في مرحلة معينة من تطور اللمفاوية المؤهلة مناعياً immunocompetent. تحدث المراتبات أثناء تطور سلالة الخلايا اللمفانية عند البشر وتؤدي إلى تغير واسع في جزيئات الغلوبلين المناعي ومستقبلة الخلية التائية. إنه كنتيجة لمراتبة الدنا بعد الخط الانتاشي هذه،فإنه لا يوجد فردان، حتى ولو كانا توأمين متماثلين identical، هما مثيلان فعلياً، لأن اللمفاويات الناضجة من كل منهما سوف تخضع في تلك المواضع لمراتبات دنا عشوائية.

العلاقات بين النمط الجيني والنمط الظاهري في المرض الوراثي:

GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATIONS IN GENETIC DISEASE:

يعرف النمط الجيني genotype بالبنية الجينية للفرد ويشير إلى أي نسخة بديلة خاصة (أليل) allele لجين تكون موجودة في موضع معين (موضع) locus على الصبغي. يعرف النمط الظاهري phenotype بالمميزات الكيانية والأفعال الوظيفية والكيميائية الحيوية والفيزيولوجية المشاهدة عند الفرد. تسبب العديد من الطفرات أنماطاً ظاهرية نتكهن بها وبالتالي غالباً ما يمكن لتحديد طفرة معينة عند فرد أن يستخدم للتنبؤ بالنتائج السريرية والتخطيط لاستراتيجيات علاجية مناسبة.

تمثل متلازمة QT الطويلة اضطراباً ذا علاقات بين النمطين الجيني والظاهري يمكن أن نتنبأ بها. يمكن لمتلازمة QT الطويلة (النمط الظاهري) أن تتسبب من طفرات في عدة جينات (أنماط جينية)، والتي تسمى LQT1, LQT2, LQT3، ويرمز جميعها أقنية شاردية قلبية. يكون خطر الحوادث القلبية (غشي، توقف قلب مجهض، موت مفاجئ) أعلى مع طفرات في الموضعLQT1 (63٪) أو في الموضع LQT2 (46٪) منه عند الأشخاص ذوي الطفرات في الموضع LQT3 (18٪). إضافة لذلك، يعاني هؤلاء الذين لديهم طفرات LQT1 معظم نوائبهم أثناء الجهد ونادراً أثناء الراحة أو النوم؛

من المرجح أن يعاني هؤلاء الذين لديهم طفرات LQT2 وLQT3 من نوب أثناء النـوم أو الراحة ونادراً أثناء الجهد.

تمثل الطفرات في جين الفيبرلين 1 المترافقة مع متلازمة مارفان مثالاً آخر للعلاقة بين النمط الجيني والنمط الظاهري التي نتنبأ بها. تتميز متلازمة مارفان بتوليفة combination من مظاهر هيكلية، وعينية، وأبهرية مع كون النتيجة الأكثر تدميراً هي تسلخ جذر الأبهر والموت المفاجئ. تشكل الإكسونات الخمس والستين جين الفيبريلين1 ووجدت طفراته في كل الإكسونات تقريباً. قد يلعب موضع الطفرة داخل الجين (النمط الجيني) دوراً مهماً في تحديد وخامة الحالة (النمط الظاهري). تتسبب متلازمة مارفان الوليدي عن طفرات في الإكسونات 24–27 و31–32 بينما تتسبب الأشكال الأخف من طفرات في الإكسونات 59-65 وفي الإكسونات 37 و41.

لوحظت أيضاً علاقات نمطية جينية - نمطية ظاهرية في التليف الكيسي Cystic fibrosis. إن الـ CF هو مرض الرئة المزمن يتسبب من طفرات في جين CF المنظم للإيصالية عبر الغشاء (CFTR). تم حتى الآن تحديد أكثر من 1000 طفرة مختلفة له. والأكثر شيوعاً هي طفرة 508 Δ وهي مسؤولة عن 70٪ من كل الطفرات وتترافق مع مرض وخيم. تم تحديد عدة طفرات تترافق مع مرض خفيف وتشمل:

3272-26A > G, 3849+10kbC >T, IVS8-5T, and 2789+5G >A. يتم تشخيص المرضى الذين لديهم على الأقل أليل 3272-26A > G مع أليل طافر ثاني (متغاير الزيجوت مركب) compound heterozygote المترافق مع داء وخيم بشكل متأخر على الأرجح، ولديهم وظيفة رئة أفضل، ووقوع أقل لاستعمار الزائفة الزنجارية pseudomonas aeruginosa، ووظيفة بنكرياسية طبيعية. لم يشاهد متماثلو الزيجوت لهذه الطفرة وقد لا يكون لديهم داء سريري. على العكس، يكون لدى هؤلاء الذين لديهم إصابة طفرات 2183AA > G، سواء متماثلو أو متغايرو الزيجوت مع طفرة CF أخرى، بدءاً مبكراً وداءاً وخيماً على الأرجح. يميل هؤلاء الذين لديهم هذه

الطفرة لأن يكون لديهم إصابة بنكرياسية وخيمة، فشل نمو، إصابة رئوية متنوعة، وموتاً مبكراً نسبياً.

الجدول1–2: مقرات المراجع الوراثية المفيدة على الانترنت.

عنوان صفحة الانترنت	قاعدة البيانات
www.ncbi.nlm.nih.gov	مرجع عام يعتنى به من قبل المكتبة الوطنية للطب
www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim	الوراثة المندلية على الانترنت عند الإنسان (شديدة الفائدة للأطباء السريريين – أكثر من 10000 مدخل للخلال الوراثية المفهرسة عبر اسم الجين، الأعراض، وهلم جرا..
www.ncbi.nlm.nih.gov/ genemap	مرجع عام للأعمال الجارية لرسم خارطة المجين البشري.
www.ncbi.nlm.nih.gov/Web/Genbank	محفظ قابل للبحث عن بيانات كل تسلسل الدنا.
www.ncbi.nlm.nih.gov/ ncicgap	مشروع تشريح مجين السرطان (معهد السرطان الوطني).
www.nhgri.nih.gov	مقر صفحة الانترنت لمعهد بحوث المجين البشري الوطني. (معلومات مفيدة حول علم الوراثة البشري ومواضيع أخلاقية).
www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmdO.htm/	قواعد بيانات طفرات الجين البشري (فهرس قابل للبحث لكل الطفرات الموصوفة في الجينات البشرية مع أنماط ظاهرية ومراجع).
www.geneclinics.org	يرتبط بقواعد بيانات وراثية أخرى. يعرض الأمراض المندلية وغير المندلية. اختبار وتشخيص ومعالجة وراثية.
www.genetests.org	إدارة عيادات ومختبرات من أجل اختبار الاضطرابات الوراثية. بيانات الاختبار والاستنصاح.
www.geneletter.com	مواضيع أخلاقية واجتماعية وقانونية وسريرية وصحية.
www.faseb.org/genetics/ashgmenu.htm	مقر الجمعية الأمريكية للوراثيات البشرية.
www.aap.org/VISIT/cmte18.htm	مقر لجنة وراثيات الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال. مجمع الوراثيات التثقيفية. إرشادات مراقبة الصحة من أجل الاضطرابات الوراثية الشائعة.

في أي طفرة، قد توّهن الجينات المحّورة modifier genes لناتج جيني مختلف, النمط الظاهري للجين الطافر. عندما يورث فقر الدم المنجلي مع جين بقاء الهيموغلوبين الجنيني الوراثي، يكون التعبير عن النمط الظاهري للخلية المنجلية أقل وخامة. قد تؤثر الجينات المحوِّرة في CFعلى تطور العلوص ileus العقوي* الخلقي أو الاستعمار بالزائفة الزنجارية. قد تؤثر أيضاً الجينات المحورة على مظاهر داء هيرشبرنغ، الورام الليفي العصبي نمط II II neurofibromatosis، تعظم الدروز الباكر craniosynostosis، وفرط التنسج الكظري الخلقي. تفاقم توليفة الطفرات الجينية التي تنتج عوز ديهيدروجيناز غلوكوز 6 فوسفات وداء جيلبرت (معزاز Promoter ناقلة الغلوكورونيل) فرط بيليروبين الدم الفيزيولوجي الوليدي.

المصادر الوراثية GENETIC SOURCES:

يتوسع حقل علم الوراثة بشكل سريع ويشمل الأساس الجزيئي للمرض، الأساليب المنطقية لتشخيص وتدبير المرض، وتثقيف واستنصاح العائلات، وآداب وقضايا جديدة لتلك التقدمات المكتشفة حديثاً للأساس الوراثي للمرض. لكي تبقى متابعاً للحديث، تحول إلى صفحات الانترنت الخاصة بعلم الوراثة.

---

* انسداد الأمعاء.

بياض

- الفصل 2 -

التشخيص الجزيئي للأمراض الوراثية
Molecular Diagnosis of Genetic Diseases

تطبيق تكنولوجيا الوراثة الجزيئية في التشخيص السريري:
THE APPLICATION OF MOLECULAR GENETIC TECHNOLOGY IN CLINICAL DIAGNOSIS:

لأنه لايمكن لجين وحيد أو قطعة من الدنا أن تشاهد مجهرياً، بسبب عدم إمكانية رؤية جين مفرد أو قطعة دنا، فإننا نستخدم الطرائق الجينية الوراثية لكشف الطفرات. حسنت المعلومات من مشروع المجين البشري والتقدمات الأخرى في الحقل الجيني الجزيئي وبشكل مثير قدرة اختصاصي الوراثة على تشخيص الاضطرابات الوراثية قبل وبعد الولادة. تملك هذه الطرائق قدرات تنبؤية في حالة الاضطرابات الكهلية البدء والتي تكون حالات وحيدة الجين أو محددة على أنها متعددة العوامل. قد تفوق القدرات التقنية في التشخيص الوراثي الإطار الأخلاقي للقرارات حول متى, أو إذا، توجب إجراء مثل هذا الاختبار عند الأطفال واليفعان.

طرائق الوراثيات الخلوية الجزيئية:

MOLECULAR CYTOGENETIC TECHNIQUES:

إن الشذوذات الصبغية، العددية والبنيوية هي أسباب شائعة لضرب من السرطانات والمتلازمات التشوهية. إن التعرف على هذه الأزواغ الصبغية هام من أجل استنصاح

العائلات حول الإنذار واختطارات التوالد في الحمول المستقبلية. إن تحليل الصبغيات المتعارف عليه هوً المعيار الذهبيً في التشخيص الوراثي الخلوي، لكنه محدود الميز. مكنت المقايسات الموسومة بالتألق المعتمدة على تكنولوجيات التنسيل والحساسية المحسنة والأضداد المقترنة من اكتشاف تغيرات صبغوية رقيقة لا ترى في ميز الوراثيات الخلوية الكلاسيكية. توسع مثل هذه الطرائق القدرات التشخيصية لاستقصاء الأطفال المصابين بتخلف عقلي، وتشوهات، والعديد من الاضطرابات الأخرى.

طرائق الفيش FISH TECHNIQUES:

يشمل *(التهجين في الموضع التألقي)* *fluorescence in situ hybridization* استخدام تسلسل دنا فريد unique كمسبار يبحث عن تسلسل دنا مستهدف في عينة المريض. يوسم مسبار الدنا النوعي للجين أو النوعي للموضع بواسم tag (مثل ملون تألقي fluorochrome) يسمح باكتشافه عبر الفحص المجهري التألقي. إن تسلسل الدنا المستهدف هو محضر لصبغيات الطور التالي metaphase ونوى الطور البيني interphase (لا انقسامية) المفروشة على شريحة مجهرية. يتمسخ denature كلاً من الدنا المستهدف ودنا المسبار مما يؤدي إلى دنا وحيد الطاق. يضاف المسبار إلى محضر الصبغيات ويحضن فترة كافية لتسمح لتسلسلات الدنا التتميمية للمسبار والهدف أن يلتحما أو يهجّنا إذا وجد التسلسل المستهدف. سوف يتهجن الدنا فقط إلى الطيقان strands التتميمية complementary وليس مع شدف ذات تسلسل دنا مختلف من أجزاء أخرى من المجين. يتم التأكد من وجود أو غياب المسبار الموسوم بملون تألقي المرتبط عن طريق فحص العينة بمجهر مؤلق والنتائج عادة غير ملتبسة (الشكل 2–1).

تضم ميزات الـ FISH التحليل السريع لعدد كبير من الخلايا، والحساسية والنوعية العاليتان، والقدرة على تحليل خلايا غير مزروعة ولا انقسامية. يمكن تحليل الخلايا المسجاة embedded في البارافين. تضم المساوئ عجزها عن توفير المعلومات فيما يتعلق بالحالة الفيزيائية للدنا أو قطعة الصبغي التي تم التعرف

عليها. يتطلب إنجاز الـ FISH معرفة المواضع المصابة في الزيغ، إضافة إلى المسابير الملائمة التي ستكتشف هذا الزيغ. لا يمكن استخدام الـ FISH كأداة تقصي؛ وإنما تستخدم للإجابة على أسئلة نوعية. تستخدم بشكل عام إما كمتممة لطرق تلوين الصبغيات الكلاسيكية أو كبديل من أجل التعرف على الصبغيات في الطور التالي أو الطور البيني، أو للتعرف على تسلسل دنا نوعي نعرف إصابته في مرض يمكن التعرف عليه (نمط ظاهري).

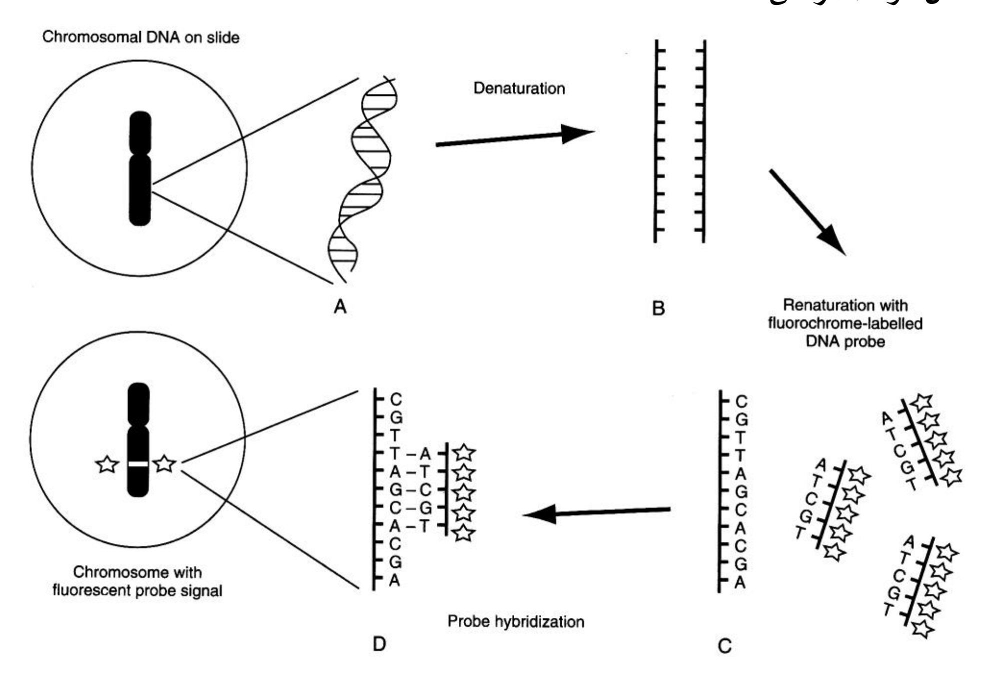
يستخدم الـ FISH في التشخيص قبل الولادي وفي تمييز الأورام، وفي ممارسة طب الأطفال، ويستخدم عادة لكشف الخبنات الصبغية غير المرئية بالمجهر المترافقة مع متلازمات تشوهية معينة. إن متلازمات الخبن الصغير microdeletion syndromes هي اضطرابات اعتقد سابقاً أنها مجهولة السببيات لأن الخبنات الصبغوية والمراتبات المرافقة تكون عادة غير مرئية في المحضرات الصبغية المتعارف عليها. تتميز عادة بخبنات صغيرة في قطع صبغية نوعية ويمكن كشفها بشكل موثوق عبر الـ FISH. تضم الأمثلة متلازمات برادر- ويلي، أنجلمان، ويليامس، ميلر - ديكر، سميث - مجنيس، والوجهية القلبية الشراعية velocardiofacial. سهل الـ FISH تشخيص هذه المتلازمات في حالات لا نموذجية، خاصة عند الأطفال عندما تكون الموجودات التشخيصية غير مكتملة وتفيد عند اليفعان والكهول عندما تكون ملامح الطفولة قد تغيرت.

المراتبات قرب القسيم الطرفي:

SUBTELOMERIC REARRANGEMENT:

تشمل معظم الإزفاءات translocations نهايات الصبغيات (القسيمات الطرفية) telomeres. يتوضع عدد كبير من جينات المتلازمات التشوهية في نواحي مجاورة للقسيمات الطرفية، وهي النواحي الصبغية قرب القسيم الطرفي. إن تقصي القسيمات الطرفية من أجل المراتبات هي طريقة مفيدة لكشف الخبنات الصبغوية والمراتبات غير المرئية بالمجهر وغير المكتشفة بتحليل الصبغيات المعياري. ركّز التقصي عن مراتبات الصبغيات غير المرئية بالمجهر عند مرضى التخلف العقلي المعزول عبر الـ FISH على

المراتبات القسيم طرفية ونشاهد الشذوذات قرب القسيم الطرفي عند تقريباً 7.5٪ من مثل هؤلاء المرضى.



الشكل 2-1: التهجين في الموضع التألقي (FISH) ويشتمل على تمسخ الدنا الثنائي الطاق عندما يتواجد في صبغيات الطور التالي أو في نوى الطور البيني في محضرات شريحة وراثية خلوية (A) إلى دنا أحادي الطاق (B). يعاد الدنا (موضعه) المرتبط بالشريحة إلى طبيعته أو يعاد لحمه بوجود نسخ زائدة من تسلسل أزواج قاعدية من الدنا الأحادي الطاق الموسوم بملون تألقي أو المسبار (C). يلتحم المسبار أو يتهجن مع مواضع تسلسل دنا تتميمي (D) داخل المجين الصبغوي. تشاهد إشارة المسبار وتصور على الصبغي أو النواة عبر المجهر التألقي.

التهجين المجيني المقارن:

COMPARATIVE GENOMIC HYBRIDAZATION:

إن التهجين المجيني المقارن CGH هي طريقة FISH يتم فيها تقصي المجين بشكل واسع وذلك للبحث عن الفروقات في عدد نسخ تسلسل الدنا عند المريض. لقد طور الـ CGH من أجل وراثيات الأورام (الأورام الصلبة بشكل أساسي) لكنها استخدمت للتعرف على مكاسب وخسارات المادة الصبغية عند الأفراد ذوي الشذوذات الصبغية

الكامنة. تشمل الطريقة وبشكل متواقت مزج وتهجين مقادير متساوية من دنا الاختبار الموسوم (مثل تألق أخضر) ودنا مرجع سوي موسوم بشكل مختلف (مثل تألق أحمر) إلى صبغيات طور تالي مفرودة. ينتج مرتسم نسبة التألق الأخضر إلى الأحمر ويمكن كشف مناطق تضخم دنا الاختبار كفرط التألق الأخضر وخسارات كمناطق حمراء تعكس نقصاً في دنا الاختبار، والتمثيل المتساوي للدنا الطبيعي ودنا الاختبار كمناطق صفراء وبالتالي، ينتج CGH خريطة عددية لتسلسل دنا المجين. تضم ميزاته قابلية تطبيقه على أي نسيج لكن هذه الطريقة غير قادرة على كشف الشذوذات الصبغية المتوازنة لأن عدد نسخ الدنا يبقى نفسه. إن تغيرات نسخة صبغوية أصغر من 10 Mb (ميغا قاعدة) ليست قابلة للميز، وإن تغيرات عدد النسخ تكون غير قابلة للكشف إذا حوت أقل من نصف الخلايا المحللة مكاسب أو خسارات صبغوية.

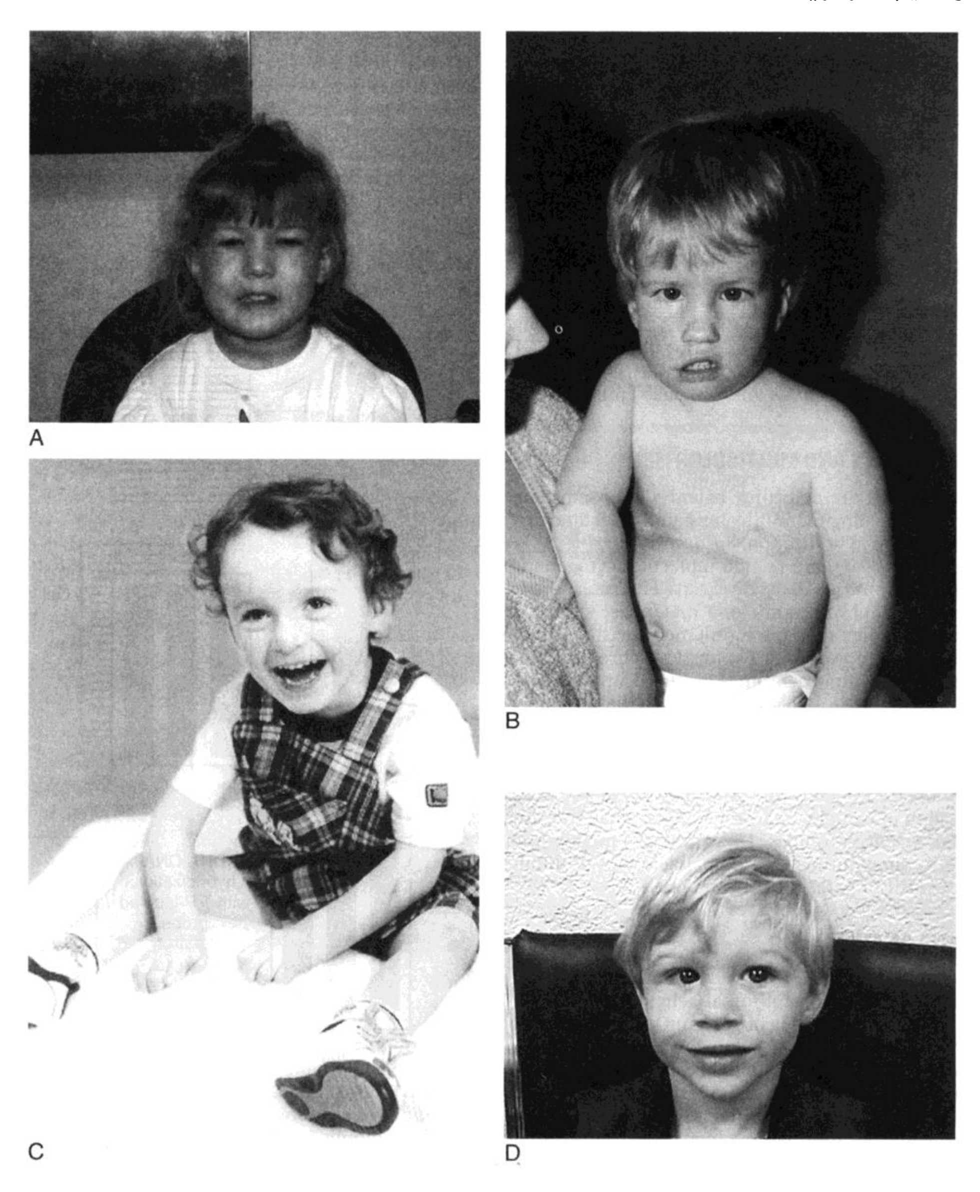
التنميط النووي الطيفي والـ FISH عديد الألوان:

SPECTRAL KARYOTYPING AND MULTICOLOR FISH:

تم تجاوز محدودية الـ CGH في كشف المراتبات الصبغية المتوازنة عبر تلوين كل الصبغيات بعدة ألوان وبتهجين واحد فقط. إن التحليل الصبغي الطيفي (SKY) وFISH عديد الألوان (M-FISH) هي طرائق وراثية خلوية جزيئية تمكننا من التعرف على المراتبات المتوازنة. يتم في كلا هاتين الطريقتين وسم كل صبغي طور تالي مفروش بلون خاص مما يسمح برؤية متواقتة لكامل منظومة الصبغيات. نستعمل أربعة وعشرين مسباراً ملوناً للصبغيات وخمسة ملونات تألقية على شكل توليفة مما يؤدي إلى مخطط توسيمي توليفي الذي يوسم وبشكل فريد كلاً من الصبغيات الجسدية الـ 22 والـ X والـ Y. يتطلب الـ M-FISH استخدام أرتال من المراشح النوعية لكل من الملونات التألقية الخمسة؛ يستخدم SKY المقياس الطيفي ومقياس التداخل لتقييم طرز إصدار التألق. تسمح هذه الطرائق بالتعرف على المراتبات المعقدة، والإزفاءات الصغيرة، والصبغيات الواسمة(*) marker chromosomes. تشمل المساوئ عدم القدرة

(*) قطع صبغيات إضافية ذات قسيم مركزي مجهولة المنشأ الصبغي.

على التعرف على الخبَنات الصغيرة داخل الصبغية أو الترفيلات والانقلابات حول وجنيب المركزية.



الشكل **2-2**: **A**. طفل لديه المتلازمة الوجهية القلبية الشراعية (خبن **22q11.2**). **B**. طفل لديه متلازمة برادر- ويلي (خبن **15q11.13**). **C**. طفل لديه متلازمة أنجلمان (خبن **15q11.13**). **D**، طفل معه متلازمة وليامس (خبن **7q11.23**).

طرائق تحليل الدنا METHODS OF DNA ANALYSIS:

عززت الطرائق الوراثية الخلوية الجزيئية القدرات التشخيصية من أجل اكتشاف الخبنات أو الترفيلات Duplications الصبغية (التي تحوي عشرات أو مئات الجينات). تسمح طرائق أخرى أُنجزت عبر تحليل الدنا بالتعرف على التغيرات في الجينات الوحيدة. إن تحليل الدنا ممكن لأن جزيء الدنا ثابت نسبياً ويمكن عزله من أي خلية منواة وخزنه للمستقبل من أجل حاجات تشخيصية كامنة. غالباً ما نستخلص الدنا من خلايا الدم البيضاء، وتشمل النسج الأخرى الخلايا السلوية amniocytes والزغابات المشيمائية (في التشخيص قبل الولادة)، والخلايا الفموية (من مسحات الخد)، والأرومات الليفية (نحصل عليها من خزعة الجلد). يثمر اعتيان samplingهذه النسج عادة عن دنا كاف. تسمح طرائق تضخيم الدنا مثل تفاعل البوليمراز السلسلي (PCR) بتضخيم الدنا من كمية صغيرة إلى حد خلية واحدة أو خلايا قليلة.

لطخة ساوثرن-نورثرن-ويسترن:
SOUTHERN / NORTHERN / WESTERN BLOTTING:

كانت طريقة لطخة ساوثرن من أولى طرائق التشخيص الجزيئي، أزاحتها بشكل كبير الطرائق المتأسسة على PCR والسَلسَلة sequencing المباشرة للدنا. يتم في هذا الإجراء عزل دنا المريض ومن ثم تقطيعه إلى شدف صغيرة عبر إنزيمات الاقتطاع restriction enzymes (إنزيمات جرثومية تشطر الدنا في مواضع شديدة النوعية) تنفرز الشدف الناتجة حسب الحجم size باستخدام الرحلان على الهلامة, ثم تنقل بوساطة التلطيخ blotting إلى مرشحة نايلون ثابتة، وتهجن إلى مسبار جين معلوم موسوم شعاعياً يكشف بتعريضه إلى فيلم أشعة X. يمكن كشف الطفرات عبر هذه الطريقة إذا بدلت الطفرات طول شدفة الدنا (مقر الاقتطاع) restriction site الذي يغير طراز الاستشراط في لطخة ساوثرن الناجم عن أنزيم التشطر. تواصل هذه الطريقة فائدتها العظمى في كشف ارتباط linkage جين مع تعدد أشكال دنا موروث محدد داخل أو حول الجين موضع الاهتمام. يمكن عندئذ تتبع مسار الجين عبر العائلة

حتى ولو لم نتمكن من التعرف على العيب الجزيئي المحدد المترافق مع الاضطراب الوراثي (شكل 2-3).

الشكل 2-3: إجراء لطخة ساوثرن من أجل تحليل تسلسلات دنا نوعية في مزيج معقد من تسلسلات مختلفة، مثل الدنا المجيني. في هذا المثال، تملك العينة 3 طراز إنزيم اقتطاع من أجل تسلسل الدنا مكتشف من قبل مسبار. قد ينتج هذا التبدل عن تعدد أشكال أطوال الشدف المتقطعة أو عن خبن الدنا قرب التسلسل المكتشف.

يتم في لطخة نورثرن تحليل طراز وغزارة الرنا المرسال الناتج عن جين نوعي. لايمكن شطر الرنا بإنزيمات الاقتطاع وتنتج انتساخات transcripts رنا متنوعة مختلفة الطول اعتماداً على حجم وعدد الإكسونات في جين ما. وهكذا يمكن أن نتوقع كشف الطفرات التي تبدل عدد و/ أو أطوال الإكسونات بلطخة نورثرن. تتماثل الطريقة المخبرية مع لطخة ساوثرن، باستثناء أننا نستخدم الرنا الخلوي الكامل أو الرنا المرسال وليس الدنا (متشطر عبر إنزيمات الاقتطاع).

يتم في لطخة ويسترن تحليل المعلومات عن حجم وكمية البروتين الطافر في خلاصات خلوية من مرضى لديهم اضطرابات وراثية نوعية. تفصل البروتينات من خلاصة خلية حسب الحجم عبر الرحلان على هلامة البولي أكريلاميد ومن ثم تنقل إلى غشاء، يحضن عندئذ الغشاء مع أضداد نوعية للبروتين. يكشف ضد ثان (ضد الضد الأول) موسوم بصباغ متألق أو مادة مشعة تآثر interaction الضد والبروتين. نستخدم لطخة ويسترن لكشف وجود أو غياب وحجم ديستروفين البروتين العضلي عند مرضى الحثل العضلي المرتبط بالصبغي -X.

تفاعل البوليميراز السلسلي POLYMERASE CHAIN REACTION:

رغم أنه في بعض الاضطرابات تكون نسبة مرتفعة من الطفرات ناتجة عن خبنات دنا كبيرة وهي قابلة للكشف عبر لطخة ساوثرن في العديد من الحالات، فإن أغلبية الشذوذات الجينية هي طفرات نقطية. عندما يتم اكتشاف طفرة نقطية فإنه يمكن إنشاء المشارع (البادئات) (*) primers التي تغطي امتداد التسلسل المصاب بالطفرة. قد يكون الحصول على نسخ كافية من تسلسل الدنا المتبدل مشكلة. تكثر طريقة PCR نسخ الدنا (الجين)، ويستخدم PCR الدوران الحراري لتضخيم التسلسل النوعي وقد أحدث ثورة في مجال اكتشاف الطفرات من خلال توفير طريقة عالية الحساسية يمكن

(*) قطع صغيرة من الدنا أو الرنا التتميمي لتسلسل دنا معين، تستخدم كنواة يبدأ منها التنسخ من قبل بوليميراز الدنا.

تطبيقهـا علـى عينـات صـغيرة. تم تعـيير الطريقـة standardized وجعلـها تلقائيـة automated. ويمكن انتاج البلايين من نسخ تسلسل الـدنا النـوعي خـلال سـاعات قليلـة وبكلفة قليلة نسبياً (الشكل 2–4).

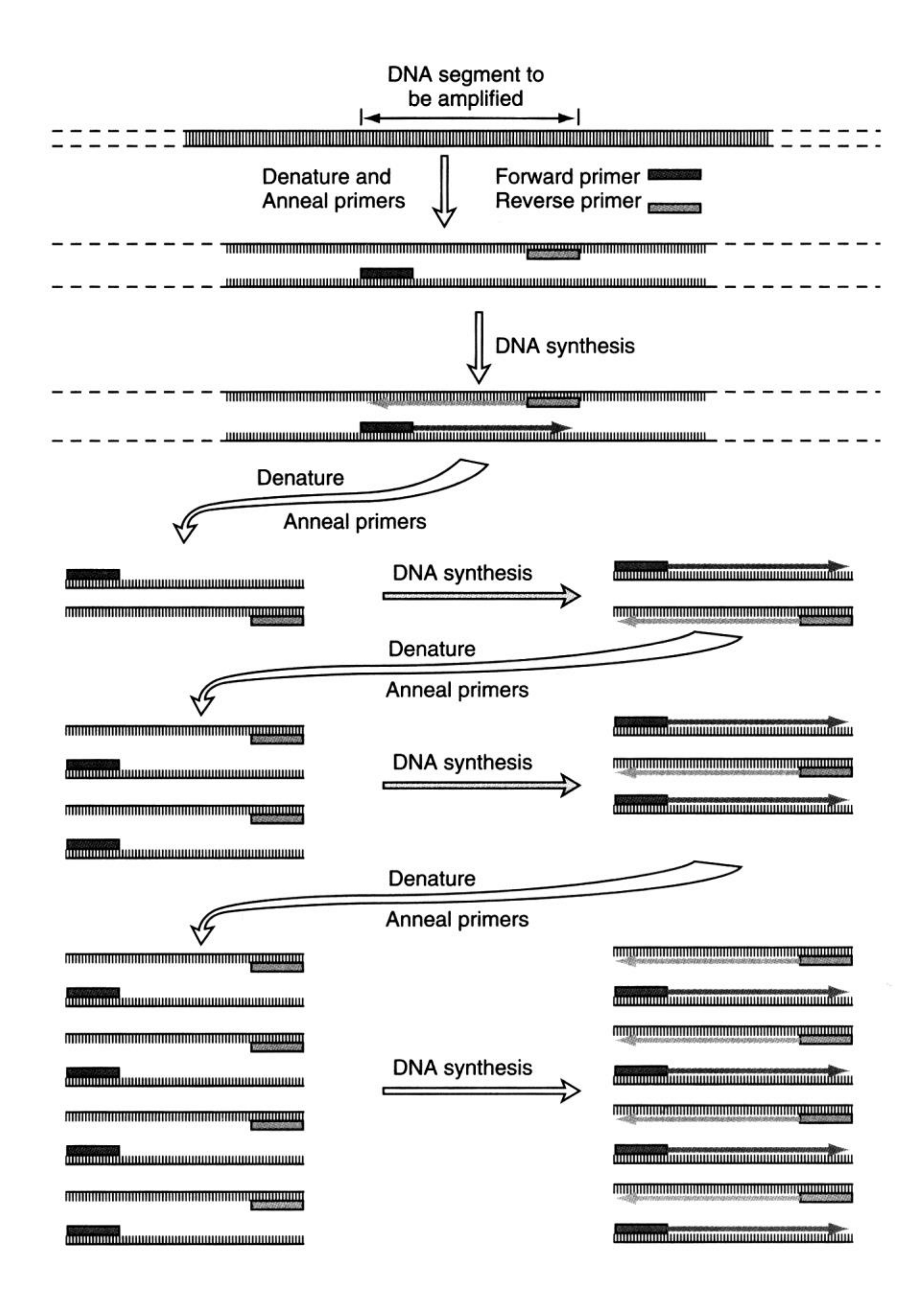
□ سَلسَلة الدنا المباشر DIRECT DNA SEQUENCING :

إن سَلسَلة الـدنا التلقـائي هـو معيـار في العديـد مـن المختـبرات الوراثيـة الجزيئيـة السريرية وقد سمحت بتقدم مشروع المجين البشري، وإن السَلسَلة ملائمة بشكل خـاص من أجل الجينات الصغيرة ومن أجل المواقف التي تكون فيها الطفرة عند عائلة مـا غـير معروفة بالضبط. يجب تحليل كل الموجودات الهامـة لتحديـد فيمـا إذا كانـت الـتغيرات قد سببت المرض أو أنها تعدد أشكال طبيعي polymorphisms.

□ قضايا أخلاقية في الاختبار الوراثي عند الأطفال :

ETHICAL ISSUES IN GENETIC TESTING IN CHILDREN:

لا يوجد شيء أشد خصوصية من المادة الوراثيـة للشـخص، ولا يعـني مجـرد القـدرة على طلب الاختبـار الـوراثي أنـه واجـب الطلـب. إن قـرار الخضـوع لاختبـار وراثـي أمـر معقد، وهذا القرار أكثر تعقيداً عند الطفـل، لأنـه لا يمكـن للطفـل دائمـاً أن يشـارك في المناقشـات حـول الاختبـار. يـرتبط القـرار النهـائي بهـل سـوف تسـاعد نتيجـة الاختبـار الطفل أو سوف تضره. إن الأولوية يجب أن تكون مصلحة الطفل. وهكذا، يجب أن يركـز دائماً حوار مفتوح لما لهذا الاختبار وما عليه على مصالح الأطفـال. غالبـاً مـا تسـتعمل الاختبارات التشخيصية الجزيئية لتشخيص الأطفال الذين لديهم متلازمات تشوهية، وتخلف عقلي، أو عجوزات أخرى تكون فيهـا فائـدة واضـحة للطفـل، وفي حـالات أخـرى، يكون قرار اختبار الطفل أكثر صعوبة.



الشكل **2-4**: تفاعل البولمراز السلسلي. عبر تصنيع متكرر لناحية دنا موضعة بين مَشْرعي دنـا **(primers)**، تتضخم هذه الناحية من الدنا نوعياً وانتقائياً وبطريقة أسية. تشاهد ثـلاث دورات تضـخيم متعاقبـة تـؤدي إلى إجمالي ثماني نسخ من التسلسل المستهدف. بعد ثلاثين دورة تضخيم تتكون أكثر من بليـون نسـخة مـن التسلسل.

اقترحت المدرسة الأمريكية للوراثيات الطبية والجمعية الأمريكية للوراثيات البشرية النقاط التالية لتناقش بالكامل مع العائلة التي تفكر باختبار وراثي لأطفالها:

1. يجب أن يتلقى القاصر الناضج والأبوان الثقافة والاستنصاح حول الاختبار الوراثي المعتبر، ويجب أن يحصل الطبيب على القبول قبل إجراء الاختبار. يعتبر اليفعان عادة الذين هم بين 14 – 15 سنة أو أكثر قاصرون ناضجون ويجب الطلب منهم القبول والرضى. إذا توجب اختبار طفل بين عمر 7 و14 فيجب الحصول على قبول الطفل. القبول هو موافقة الطفل المؤكدة بالقبول مع قرار الأبوين.

2. يجب أن يكون التبرير الأساسي لإجراء الاختبار الفائدة الطبية في حينه، فإذا لن يوفر الاختبار الفائدة الطبية من حيث الوقاية أو العلاج، لتوجب أن تكون ضرورته موضع تساؤل.

3. إن لم تكن الفائدة الطبية واضحة للعيان فيجب الأخذ بعين الاعتبار فيما إذا كانت الفوائد الاجتماعية النفسية الأساسية للطفل الأكبر أو اليافع تبرر الاختبار.

4. يجب تأجيل الاختبار الوراثي حتى بعد عمر الـ 18 سنة إذا كانت فوائد الاختبار لن تصبح واضحة حتى الكهولة.

5. في حالة يافع مؤهل، إذا كان ميزان الفوائد والأضرار مجهولاً فيجب على الطبيب أن يتبع قرار اليافع فيما يتعلق بالاختبار حتى ولو كان يتعارض مع رغبات الوالدين.

6. يجب على طبيب الأطفال أن يقيم فيما إذا كان الاختبار ذي فائدة عظمى للطفل وإذا كانت الأضرار الكامنة تفوق الفوائد الكامنة فيتوجب على الطبيب إقناع الوالدين بصرف النظر عن الاختبار.

- الفصل 3 -

طرز الوراثة

Patterns of Inheritance

الاضطرابات الوراثية حيال العائلية :

GENETIC VS FAMILIAL DISORDERS:

يعتمد تشخيص الاضطراب الوراثي على طراز سريري محدد بأعراض و/ أو علامات مميزة للحالة، أو على التأكيد المخبري للجين المتبدل أو لمنتجات الجين المترافقة مع الاضطراب. غالباً ما يساعد التشخيص من خلال إدراك طراز الوراثة ضمن العائلة. من المهم التمييز بين الأمراض الوراثية والعائلية. الاضطراب الوراثي هو ما كان سببه بالكامل أو جزئياً تبدل المادة الوراثية؛ تحدث بعض الاضطرابات الوراثية عند عدد من أعضاء العائلة وتحدث أخرى بشكل فرادي عند أفراد وحيدين في العائلة بدون حالات رجعة. الاضطراب العائلي هو ذلك الذي يكون أكثر شيوعاً في أقارب الفرد المصاب منه في عموم السكان، إن بعض الاضطرابات العائلية هي وراثية وتتسبب أخرى من التعرض البيئي (التسمم بالرصاص). لا يساعد إدراك طراز الوراثة في التشخيص السريري فقط وإنما يوفر أيضاً المعلومات من أجل استنصاح أفراد العائلة حول اختطار الرجعة في الحمول القادمة.

شجرة النسب THE PEDIGREE:

إن شجرة النسب هي مبيان diagram للقصة العائلية ويظهر عبر الرسم القربى بين أفراد العائلة ؛ ويعرض أياً من أفراد العائلة هو المصاب بحالات طبية معينة. يجب الحصول على المعلومات لشجرة النسب من أجل ثلاثة أجيال من العائلة الجاري تقييمها من أجل الاضطراب الوراثي. يسمى المريض الذي من خلاله قد تم جلب الانتباه للعائلة المستلفت proband. إن الأطفال الذين يتشاركون مع المستلفت بنصف مادتهم الوراثية هم أقرباء من الدرجة الأولى (إخوة، أخوات، أطفال، آباء)؛ وهؤلاء الذين يتشاركون بربع مادتهم الوراثية هم أقرباء من الدرجة الثانية (الأجداد، الأحفاد، العمات والخالات، الأعمام والأخوال، بنات الأخ وبنات الأخت، أبناء الأخ وأبناء الأخت). يتشارك أقرباء الدرجة الثالثة والرابعة مع المستلفت بثمن وواحد على ستة عشر من مادتهم الوراثية على الترتيب (الشكل 3 –1).

الوراثة الصبغية الجسدية السائدة:

AUTOSOMAL DOMINANT INHERITANCE:

الجينات الصبغية الجسدية autosomal هي التي تكون على واحد من الصبغيات الـ 22 غير الجنسية، والاضطرابات الصبغية الجسدية السائدة هي تلك التي يكون فيها جين وحيد في حال متغاير الزيجوت كافياً لكي يسبب النمط الظاهري. تبدي الاضطرابات الصبغية الجسدية السائدة بعض الملامح التي تسري في معظم الأحوال: (1) يظهر الاضطراب على طراز عمودي في شجرة النسب حيث يوجد أفراد مصابون في كل جيل؛ (2) لدى أي طفل من والد مصاب اختطار 50٪ لوراثة الاضطراب؛ (3) لا ينقل أفراد العائلة الأسوياء نمطياً ظاهرياً phenotypically الحالة لنسلهم؛ (4) يصاب الذكور والإناث بشكل متساوي؛ (5) تنتج نسبة مهمة من الحالات عن طفرة جديدة.

Male

Female

Sex unspecified

3 2 Number of children of sex indicated

Affected

Nonpenetrant carrier, may manifest disease

Obligate carrier, will not manifest disease

Proband

Deceased individual

Stillbirth

Adopted into family

Adopted out of family

Marriage or union

Divorced

Consanguinity

Monozygotic twins

Dizygotic twins

? Twins of unknown zygosity

I 1 2 II 1 2 3 Pedigree with generations and individuals numbered

Miscarriage

No offspring

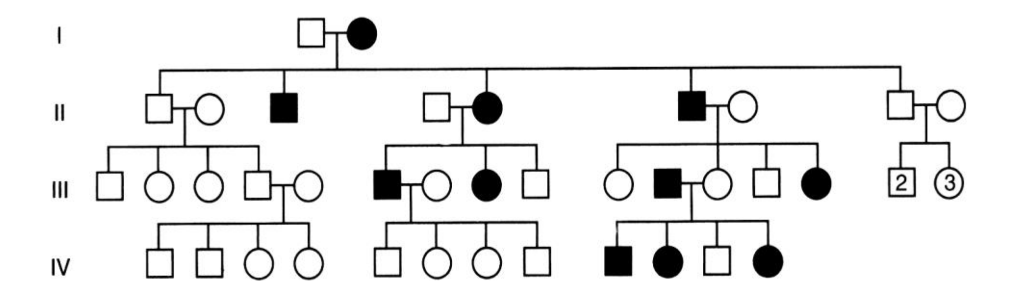
1 2 Multiple unions

الشكل 3-1: رموز شائعة الاستخدام في مخططات شجرة النسب. رغم أنه لايوجد نظام موحد لرسم شجرة النسب، فإن الرموز المستخدمة هنا موافقة للتوصيات المقترحة من قبل مهنيين في مجال الاستنصاح الوراثي.

يمكن تمييز الاضطرابات الصبغية الجسدية السائدة عن الحالات المرتبطة بالإكس من خلال ظهور الانتقال من ذكر لذكر في الأول (شكل 3 – 2). بسبب نقل الرجال للصبغي Y وليس الصبغي X لأبنائهم الذكور فإن الوراثة المرتبطة بالإكس تنفى إذا مر المرض الوراثي من الأب لابنه. تبدي الاضطرابات الصبغية الجسدية السائدة وبشكل نموذجي اختلافاً كبيراً في النمط الظاهري بين أفراد العائلة المصابين. ينجم هذا وبشكل شائع جداً عن التعبر Expressivity المتغير للجين الطافر. إن السبب الدقيق للتعبر المتغير مجهول لكن تترافق على الأرجح مع تأثير الجينات المحورة والبيئة على النمط الظاهري. في بعض العائلات، لا يملك الحملة الإجباريون مظاهر نمطية ظاهرية واضحة للحالة. يسمى ذلك انتفاذ ناقص reduced penetrance وهو ظاهرة ًالكل أو اللا شيءً. في بعض الحالات، عندما يبدو أن فرداً غير نافذ Non Penetrant فقد يُظهر المريض في الواقع إما تزيقاً جسدياً somatic mosaicism منخفض الدرجة أو تزيق الخط الانتاشيgerm line للجين.

ينشأ التزيق الجسدي في المضغة من طفرة في خلية جسدية حيث تظهر المضغة في خلاياها مزيجاً من الأنماط الجينية بعضها مع وأخرى بدون الطفرة. يظهر هؤلاء الأفراد وبشكل نموذجي تأثيراً قليلاً أو دون تأثير للجين المتبدل. ينشأ تزيق الخط الانتاشي في المضغة أيضاً بعد الإخصاب وهو محصور في تلك الخلايا والتي هي طلائع البيوض أو النطاف. لوحظ تزيق الخط الانتاشي وبشكل شائع في حالات مثل تكون العظم الناقص ومتلازمات تعظم الدروز الباكر: متلازمتا أبيرت وكروزون.

لأن جرعة واحدة فقط من الجين المتبدل ضرورية للتعبير عن النمط الظاهري في الاضطرابات الصبغية الجسدية السائدة، فإنه غالباً ما تعقب الحالة طفرة جديدة عند العديد من الأفراد المصابين. كلما كان الاضطراب وخيماً كلما ارتفعت النسبة المئوية للحالات الناجمة عن طفرات جديدة للجين ؛ في الاضطرابات الوخيمة، يحد نقص القدرة التوالدية من نقل الجين من جيل لجيل. لوحظ في بعض حالات الطفرة الجديدة أن عمر الأب متقدم (> 40 سنة).



الشكل3 –2: شجرة نسب تعرض وراثة نموذجية لشكل من الصمم الحسي العصبي المترقي(DFNA) الموروث كخلة صبغية جسدية سائدة.

الورام الليفي العصبي I : Neurofibromatosis I اضطراب صبغي جسدي سائد نموذجي:

الورام الليفي العصبي هو اضطراب متغاير المنشأ ذو نمطين ظاهريين متميزين: الورام الليفي العصبي 1 (NF1) والورام الليفي العصبي 2 (NF2). إن كلتا الحالتين محددتان جينياً وموروثتان كخلال صبغية جسدية سائدة، وإن NF2 (معروفة أيضاً بالورام الليفي العصبي السمعي ثنائي الجانب) هو أقل الاثنين شيوعاً وموضعه على الخريطة متميز عن NF1.

إن الورام الليفي العصبي NF1 هو اضطراب جلدي عصبي شائع يقدر انتشاره بـ 1 على 3000 من الولادات الحية، وينجم عن طفرة في جين neurofibromin (NF1) على الذراع الطويل للصبغي 17. لدى نصف مرضى NF1 طفرة جديدة في الجين، جاعلاً معدل طفرة جين neurofibromin من بين الأعلى عند البشر. لدى ذرية الفرد المصاب اختطار 50٪ لوراثة جين NF1 المتبدل (شكل 3 – 3). إن الاختبار المعتمد على الدنا من أجل جين NF1 هو متوفر لكنه نادراً ما نحتاج له من أجل التشخيص أو التشخيص قبل الولادة.

ما يميز NF1 بقع القهوة بالحليب المتعددة، مع موجودات جلدية مرافقة من أورام ليفية عصبية، أورام ليفية ضفيرية الشكل، ونمشات إبطية وأربية. تشمل التظاهرات الأخرى ازدياد اختطار الورم الدبقي البصري، الآفات العظمية، والعجز عن التعلم. كما في العديد من الاضطرابات الصبغية الجسدية السائدة، هناك تغير كبير في التعبر عند المرضى المصابين. يعتمد تشخيص NF1 على الموجودات السريرية والمعايير التشخيصية الإجماعية. تُستوفى المعايير التشخيصية لـ NF1 للمعاهد الوطنية للصحة عند فرد لديه اثنان أو أكثر من الملامح التالية:

- ست أو أكثر من بقع قهوة بالحليب > 5 مم في قطرها الأعظمي عند أفراد ما قبل البلوغ و > 15 مم في قطرها الأعظمي عند أفراد ما بعد البلوغ.
- اثنان أو أكثر من الأورام الليفية العصبية من أي نموذج أو ورم ليفي عصبي ضفيري الشكل واحد.
- نمش في النواحي الإبطية أو الأربية.
- ورم دبقي بصري.
- اثنان أو أكثر من عقيدات ليش (أورام عابية hamartomas في القزحية).
- آفة عصبية متميزة مثل الثدن الوتدي أو ترقق قشر العظم الطويل مع أو دون الفصال الكاذب pseudoarthrosis.
- قريب من الدرجة الأولى (نسل، شقيق، أو والد) لديهNF1 معرّف حسب المعايير السابق ذكرها.

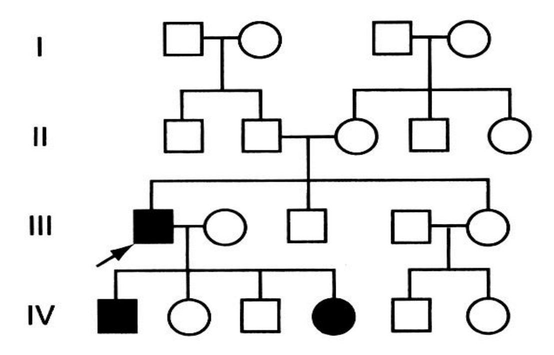
إن هذه المعايير عالية النوعية والحساسية عند الكهول المصابين بـ NF1 لكنها قد تكون غير حاسمة عند الرضع الصغار. يمكن إثبات التشخيص سريرياً بعمر 4 سنوات في كل الحالات تقريباً. إن وجود بقع القهوة بالحليب العديدة عند رضيع صغير هو غير كاف لوضع تشخيص NF1 (دون قصة عائلية إيجابية)؛ سوف يستوفي غالبيتهم المعايير التشخيصية لـ NF1 فيما بعد وبالتالي يجب متابعتهم بشكل توقعي. نشرت الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال إرشادات من أجل المراقبة الصحية للأطفال المصابين ويضم

ذلك التقييم الفيزيائي السنوي الذي يشمل ضغط الدم، تقصي الجنف، الفحص العيني، تقصي التطور، والفحص العصبي. إن دراسات التصوير الأساسية للقحف هي عادة غير مبررة؛ إذا كان هناك أي إشارة لإصابة الجهاز العصبي المركزي فإنه يتوجب مباشرة التصوير والإحالة للمشفى.

الوراثة الصبغية الجسدية المتنحية :

AUTOSOMAL RECESSIVE INHERITANCE:

إن *الوراثة الصبغية الجسدية المتنحية* هي تلك التي تكون فيها نسختا الجين الطافر في حالة زيجوت متماثلة الألائل ضرورية لكي تسبب النمط الظاهري. يتطلب ذلك أن يكون كلا والدي الفرد المصاب حاملين متغايري الزيجوت بالنسبة للجين. بشكل عام، إن الاضطرابات الصبغية الجسدية المتنحية هي أقل شيوعاً من الحالات الصبغية الجسدية السائدة، رغم أن تواتر الحامل للعديد من مثل هذه الجينات في الحالة متغايرة الزيجوت قد تكون شائعة في عموم السكان.



الشكل 3-3: شجرة نسب لعائلة معها ورام ليفي عصبي، نمط I، على ما يبدو أنه ناشئ كطفرة جديدة عند المستلفت (السهم).

تعرض شجرة النسب التي توضح بالرسم هذا الطراز من الوراثة (الشكل 3–4) المميزات التالية: لدى طفل والدين متغايري الزيجوت فرصة 25٪ لكي يكون ذي زيجوت متماثلة الألائل (أي فرصة من اثنتين ليرث الجين الطافر من كل والد: $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$)؛ يصاب الذكور والإناث بتواتر متساوٍ؛ يكون الأفراد المصابون تقريباً دائماً مولودين في جيل واحد فقط من العائلة؛ يكون جميع أطفال الشخص المصاب (ذي زيجوت متماثلة الألائل) متغايري الزيجوت؛ يمكن أن يكون أطفال ذي الزيجوت متماثلة الألائل مصابين فقط إذا كان الزوج متغاير الزيجوت وهو حدث نادر بسبب الوقوع incidence المنخفض لمعظم الجينات المتنحية الضارة في عموم السكان.

إذا كان تواتر المرض الصبغي الجسدي المتنحي مجهولاً، فإنه يمكن حساب تواتر حالة متغاير الزيجوت أو الحامل من صيغة هاردي وينبرغ Hardy Weinberg

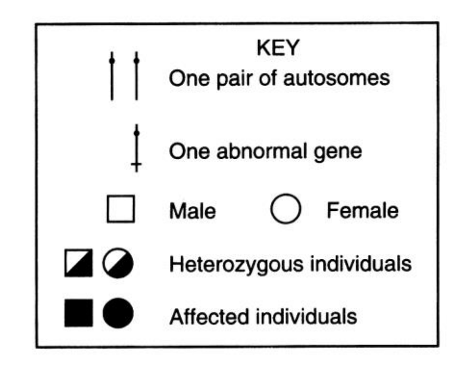
$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

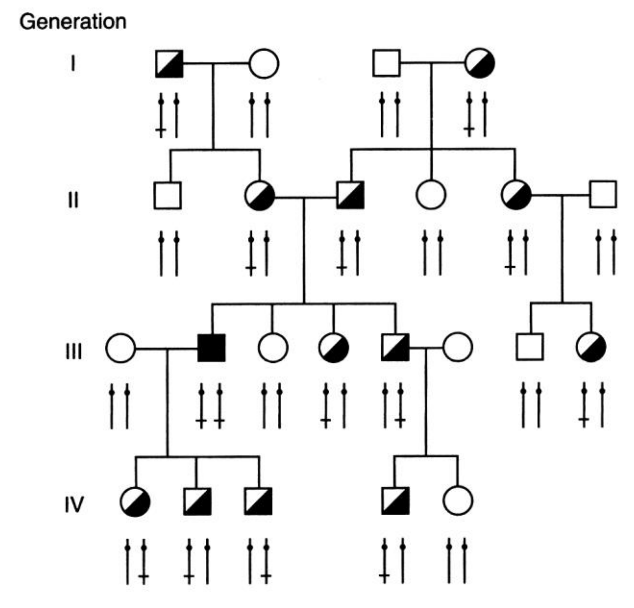
وفيها p هي تواتر أحد أفراد زوج الألائل وq هو تواتر الآخر. لنأخذ مثالاً، إذا كان تواتر التليف الكيسي cystic fibrosis بين الأمريكيين البيض هو 1 من 2500 (p^2)، يمكن عندئذ حساب تواتر متغايري الزيجوت ($2pq$)؛

إذا، $p^2 = 1/2500$ عندئذ $p = 1/50$ و$q = 49/50$؛

$2pq = 2 \times 1/50 \times 49/50$ أو تقريباً 1/25 (أو 3.92%).

من المرجح أن يملك كل إنسان عدداً من الجينات المتنحية الضارة النادرة. لكون هذه الجينات الطافرة وبشكل كبير غير قابلة التعرف عليها من خلال الاختبارات المخبرية، فمن المعتاد أن يعلم الكاهل متغاير الزيجوت بجيناته المتنحية المؤذية بعد ولادة طفل ذي زيجوت متماثلة الألائل (وبالتالي مصاب) ومن المرجح كثيراً أن يكون الوالدان ذوا القربى متغايري الزيجوت من أجل نفس الجينات المتنحية المؤذية لأنهم يملكون نفس الجد المشترك.

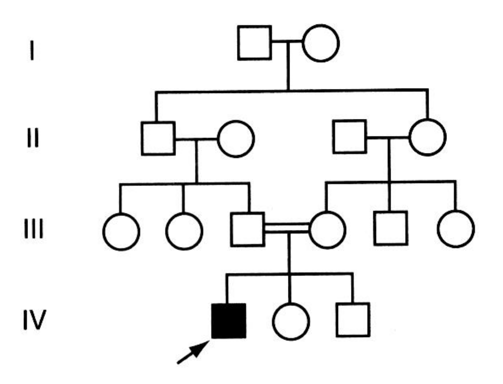




الشكل 3-4: وراثة صبغية جسدية متنحية.

تُظهر الاضطرابات الصبغية الجسدية المتنحية بعض الملامح التي تنطبق في معظم الأحوال: (1) تملك الاضطرابات الصبغية الجسدية المتنحية طرازاً أفقياً في شجرة النسب (إذا أصيب أكثر من عضو في العائلة، فهم وبشكل نموذجي أشقاء المستلفت، وليسوا والدين أو أقرباء آخرين) ؛ (2) يصاب الذكور والإناث بشكل متساوي ؛ (3) يكون والدا الطفل المصاب حاملين متغايري الزيجوت عديمي الأعراض بالنسبة للجين ؛ (4) إن اختطار الرجعة بالنسبة للأشقاء هو25٪.

تزداد فرصة أن يكون أي والدين يحملان أليلاً طافراً مثيلاً إذا كان الزوج ذي قربى (شكل 3-5). تعرف القربى consanguinity بالعلاقة من الانحدار من جد مشترك. تدل القربى بين والدي الطفل المصاب باضطراب وراثي مشتبه به (لكن لا تبرهن) على الوراثة الصبغية الجسدية المتنحية، و رغم أن زيجات القربى غير شائعة في المجتمع الغربي، فإنها في بعض أجزاء العالم (جنوب الهند. اليابان، والشرق الأوسط) شائعة، وإن الاختطار من أجل نسل زواج أولاد العم أو الخال أو العمة أو الخالة (6 – 8٪) هو حوالي ضعف الاختطار في عموم السكان (3 –4٪). يوجد بعض المعزولات الجينية Genetic isolates (جمهرات صغيرة منفصلة بسبب الجغراقيا، أو الدين، أو الثقافة، أو اللغة) تكون فيها الاضطرابات النادرة أكثر شيوعاً من عموم السكان. حتى ولو لم تكن القربى مزدادة عند هذه الجمهرات، لأن خيارات التزاوج محدودة، فإن فرصة أن يكون لدى زوجين من ناحية جينية معزولة طفلاً لديه حالة صبغية جسدية متنحية قد تكون مرتفعة إلى الحد الذي نراه في زيجات أولاد العم من الدرجة الأولى. لقد طورت برامج التقصي عند مثل هذه الزمر للتعرف على متغايري الزيجوت ذوي الاختطار لامتلاك أطفال مصابين.



الشكل 3-5: شجرة نسب توحي فيها قربى الوالدين بوراثة صبغية جسدية متنحية.

يكون ضرب من الحالات الصبغية الجسدية المتنحية أكثر شيوعاً بين اليهود الأشكيناز منها بين عموم السكان. تنصح إرشادات الممارسة الوطنية بتقصي اليهود الأشكيناز عديمي الأعراض من أجل الاضطرابات التنكسية العصبية، مرض تاي ساكس (داء الغنغليوزيد GM2) وداء كانافان (عوز أسبارتوأسيلاز)؛ إن تقصي الحامل من أجل اضطرابات أخرى (فقر دم فانكوني، داء غوشر، التليف الكيسي، عسر التلقائية العائلية، ورام أرومات الجزر البنكرياسية nesidioblastosis) هي أيضاً مأخوذة بعين الاعتبار لتنضم إلى هذه الجمهرة. إن انتشار حملة بعض الجينات الصبغية الجسدية المتنحية في بعض الجمهرات الكبيرة هو مرتفع بشكل غير معتاد. في مثل هذه الحالات فإن ميزة متغاير الزيجوت هي فرضية. إن تواتر حملة داء الخلية المنجلية عند السكان الأفارقة والتليف الكيسي عند السكان الأوروبيين الشماليين هو أعلى بكثير مما قد يتوقع من الطفرات الجديدة. من الممكن أن يكون الحملة متغايري الزيجوت قد حازوا ميزة من حيث البقاء أحياء والتوالد بالنسبة لغير الحملة. في داء الخلية المنجلية، قد تمنح حالة الحامل بعض المقاومة للكوليرا وعداوى الإيشيرشيا القولونية الممرضة للأمعاء. إن تقصي حملة التليف الكيسي عند السكان هو منصوح به الآن من أجل أفراد أوروبا الشمالية والخلفية اليهودية الأشكينازية وإن تقصي داء الخلية المنجلية عند السكان هو منصوح به من أجل الأفراد ذوي الخلفية الأفريقية.

الوراثة المرتبطة بالصبغي X X- LINKED INHERITANCE:

إن الاضطرابات المرتبطة بالإكس هي تلك المترافقة مع جينات متبدلة على الصبغي X. تظهر معظم الاضطرابات المرتبطة بالإكس طراز وراثة متنحي لكن وصفت بشكل جيد حالات قليلة سائدة مرتبطة بالإكس. تختلف مميزات الحالات المرتبطة بالإكس بشكل كبير عن الاضطرابات الصبغية الجسدية. لأن الإناث يرثن نسختين من الصبغي X، فقد يكن متغايرات الزيجوت أو نادراً متماثلات الزيجوت من أجل أي أليل في موضع معين ؛ وهكذا تسلك الجينات المرتبطة بالإكس عند الإناث كالجينات الصبغية

الجسدية. بسبب تعطيل X (عملية عشوائية تحدث باكراً في تخلق المضغة الأنثى)، فإن صبغي X واحد فقط يكون نشيطاً في كل خلية. وبالتالي، سوف تنتج الأنثى التي تكون متغايرة الزيجوت من أجل أليل طافر مرتبط بالإكس50٪ من المقدار الطبيعي، بشكل مماثل لحالة متغايرة الزيجوت صبغية جسدية متنحية. يكفي هذا عادة من أجل نمط ظاهري طبيعي. لأن الذكر يرث صبغي X واحداً فقط، فهو فرداني الزيجوت من أجل كل الجينات الموجودة في كل المواضع على طول الصبغي، ويتم التعبير عن كل الجينات. إذا ورث ذكر جيناًمتبدلاًمرتبطاً بالإكس، فإنه سوف يعبر عن هذه الحالة، لأن الصبغي Y لا يحوي أليلاً طبيعياً لكي يعاوض الجين الطافر.

□ الوراثة المتنحية المرتبطة بالصبغي X:

X- LINKED RECESSIVE INHERITANCE:

تنطبق بعض الملامح في معظم أحوال الوراثة المتنحية بالإكس: (1) إن وقوع الحالة هو أكثر عند الذكور منه عند الإناث؛ (2) الحملة الإناث متغايرات الزيجوت هن عادة غير مصابات؛ (3) ينتقل الجين من رجل مصاب إلى كل بناته، ويملك أياً من أبناء بناته فرصة 50 % لوراثة الجين؛ (4) لا ينتقل الجين أبداً من الأب لابنه؛ (5) قد ينتقل الجين عبر سلسلة من الإناث الحاملات، في تلك الحالة يكون جميع الذكور المصابين ذوي قربى من خلال الإناث الحاملات؛ (6) تكون نسبة كبيرة من الحالات الفرادية تالية لطفرات جينية جديدة (الشكل 3 – 6).

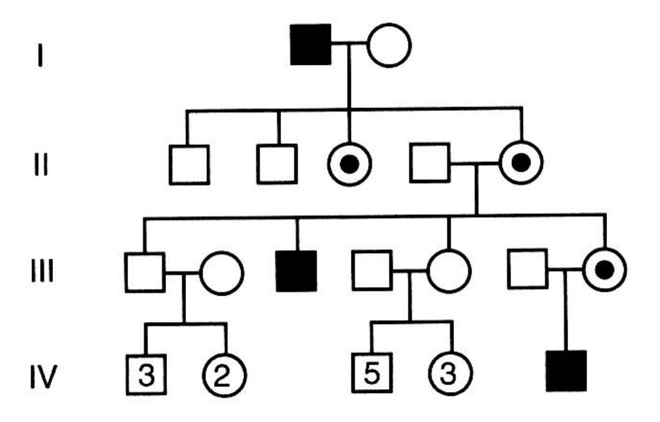
يوجد أحوال قد تكون فيها الإناث مصابات بحالات متنحية مرتبطة بالإكس. إذا حمل كلا الوالدين أليلاً متنحياً مرتبطاً بالصبغي -X ، فإنه يمكن لفتاة أن ترث الجين المتبدل في حالة متماثلة الألائل زيجوت. لكن، بسبب ندرة معظم الاضطرابات المرتبطة بالإكس المتنحية، فإن هذه الحالة غير مرجحة (باستثناء في حالة القربى). إذا كان لدى فتاة متلازمة تورنر المترافقة مع متممة الصبغي 45X، تكون فردانية الزيجوت بالنسبة لكل جينات الصبغي X وتعبر عن كل جيناتها في كل المواضع بشكل مماثل للذكر. وهكذا، إن الاضطرابات المرتبطة بالإكس هي أكثر شيوعاً عند الإناث المصابات

بمتلازمة تورنر. في النهاية, وبسبب كون تعطيل X عشوائياً، فإنه يتبع توزعاً سوياً في المضغة. وبالتالي, سوف يكون هناك قلة من الإناث اللواتي لديهن بالصدفة أحد صبغي X معطلاً بشكل كامل تقريباً. كثيراً ما يلاحظ هذا الطراز المتجانف (*) skewed من تعطيل X عند الإناث اللواتي يبدين اضطرابات مرتبطة بالإكس متنحية.

الناعورA : اضطراب متنحي نموذجي مرتبط بالصبغي -X:

Hemophilia A: A Typical X-Linked Recessive Disorder:

يتميز الناعور A (الناعور الكلاسيكي) بعوز في عامل التخثر VIII والذي يؤدي إلى نز مديد بعد الإصابة، أو قلع الأسنان، أو الجراحة، تجدد النزف بعد توقف النزف البدئي، ونزف متأخر. يرتبط عمر التشخيص وتواتر نوائب النزف بنشاط عامل التجلط VIII ؛ يوجد حالات خفيفة ووخيمة. تشخص الحالات الوخيمة عادة في الرضاعة، وقد لا تشخص الحالات الخفيفة حتى اليفع أو الكهولة. بسبب تعطيل الصبغي X المتجانف فإن 10٪ تقريباً من الإناث الحاملات هن في اختطار إصابتهن بنزف خفيف.



(*) المتجانف: المنحرف.

الشكل 3-6: طراز شجرة نسب يظهر اضطراباً متنحياً مرتبطاً بالإكس مثل الناعور A، منتقل من ذكر مصاب عبر إناث إلى الحفيد وابن الحفيد.

يتم تشخيص الناعور A من خلال التوثق من النشاط المنخفض لعامل التجلط VIII بوجود مستوى طبيعي لعامل فون ولبراند (vWF). يكشف الاختبار الجيني الجزيئي لجين العاملVIII(F8) (المتوضع على الذراع الطويل للصبغي X في Xq28) الطفرات المسببة للمرض بنسبة تصل حتى 90٪ من مرضى الناعور A الوخيم وحوالي 80 – 95٪ من مرضى الناعور A الخفيف إلى معتدل الوخامة. ليس هذاالاختبار ضرورياً لكنه متوفر. يستخدم الاختبار الجيني الجزيئي من أجل الاستنصاح الوراثي لأعضاء العائلة ذوي الاختطار وأحياناً لتشخيص الحالات الخفيفة.

يورث الناعور A بطريقة مرتبطة بالصبغي X- متنحية. يعتمد اختطار أشقاء المستلفت على حالة حمل الأم. لدى الإناث الحاملات فرصة 50٪ لنقل طفرة F8 في كل حمل. سوف يكون الأبناء الذين يرثون الطفرة مصابين، والبنات اللواتي يرثنها حاملات. ينقل الذكور المصابون الطفرة إلى كل بناتهم وليس لأحد من أبنائهم. إن الاختبار قبل الولادة ممكن ويكون أكثر حساسية إذا تم التعرف على الطفرة المسببة لداء F8 عند عضو في العائلة أو عرفت الواصمات markers المرتبطة والإعلامية(*) informative.

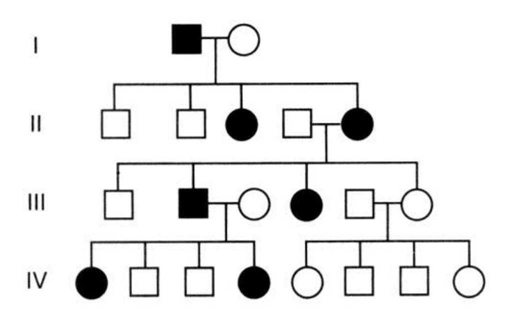
الوراثة السائدة المرتبطة بالصبغي X :

X-LINKED DOMINANT INHERITANCE:

يوصف الاضطراب المرتبط بالإكس بالسائد إذا عُبر عن الحالة بشكل منتظم عند الإناث الحاملات متغايرات الزيجوت. تضم مميزات الوراثة السائدة المرتبطة بالصبغي X-: (1) يصاب بالحالة جميع بنات الرجل المصاب دون أي ابن؛ (2) لدى نسل الإناث المصابات سواء الإناث أو الذكور اختطار50٪ لوراثة الحالة؛ (3) في الحالات السائدة المرتبطة بالصبغي X- النادرة، تكون الإناث المصابات حوالي ضعف الذكور المصابين، لكن

(*) مفيد في تحديد الجينات بسبب تنوعها بين الأفراد ولقربها من الجين محل الاهتمام.

لدى الإناث المصابات وبشكل نموذجي مظاهر أخف (رغم أنها متغيرة) في النمط الظاهري (الشكل 3 – 7).



الشكل 3 –7: طراز شجرة نسب تظهر وراثة سائدة مرتبطة بالإكس.

يوجد القليل فقط من الاضطرابات السائدة المرتبطة بالإكس. هناك حالة تسمى الرخد rickets ناقص فوسفات الدم (الرخد المقاوم للفيتامين د) ؛ فرغم أن كلاً من الإناث والذكور يعبرون عن الحالة، تكون إصابة الذكور أكثر وخامة من الإناث. تحدث بعض الاضطرابات المرتبطة بالإكس النادرة وبشكل استثنائي تقريباً عند النساء، لأن الحالة فردانية الزيجوت للداء تكون مميتة عند المضغة الذكر. إن *سلس الصباغ* (IP) هو أحد هذه الأمثلة عن الاضطراب الذي يصيب الجلد، والشعر، والأسنان، والأظافر. تتطور آفات الجلد عبر مراحل مميزة من تنفيط في سن الرضاع، إلى طفح شبيه بالثؤلول (لعدة أشهر)، وأخيراً فرط تصبغ ونقص تصبغ دوّامي(*) swirling. نشاهد حاصة، ونقص أسنان، وشكل شاذ للأسنان وحثل أظافر. شوهد لدى بعض المرضى شذوذات وعائية شبكية مؤهبة لانفصال شبكي في الطفولة الباكرة، نشاهد أحياناً تأخير معرفي أو تخلف عقلي (شكل 3 – 8). يتم تشخيص IP من خلال الموجودات السريرية وأحياناً من خلال خزعة الجلد التآكلية corroborative. يكشف الاختبار الجيني الجزيئي لجين IKBKG (الموضع الصبغي X q 28) الطفرة المسببة للمرض في حوالي

(*) دوراني ملتف.

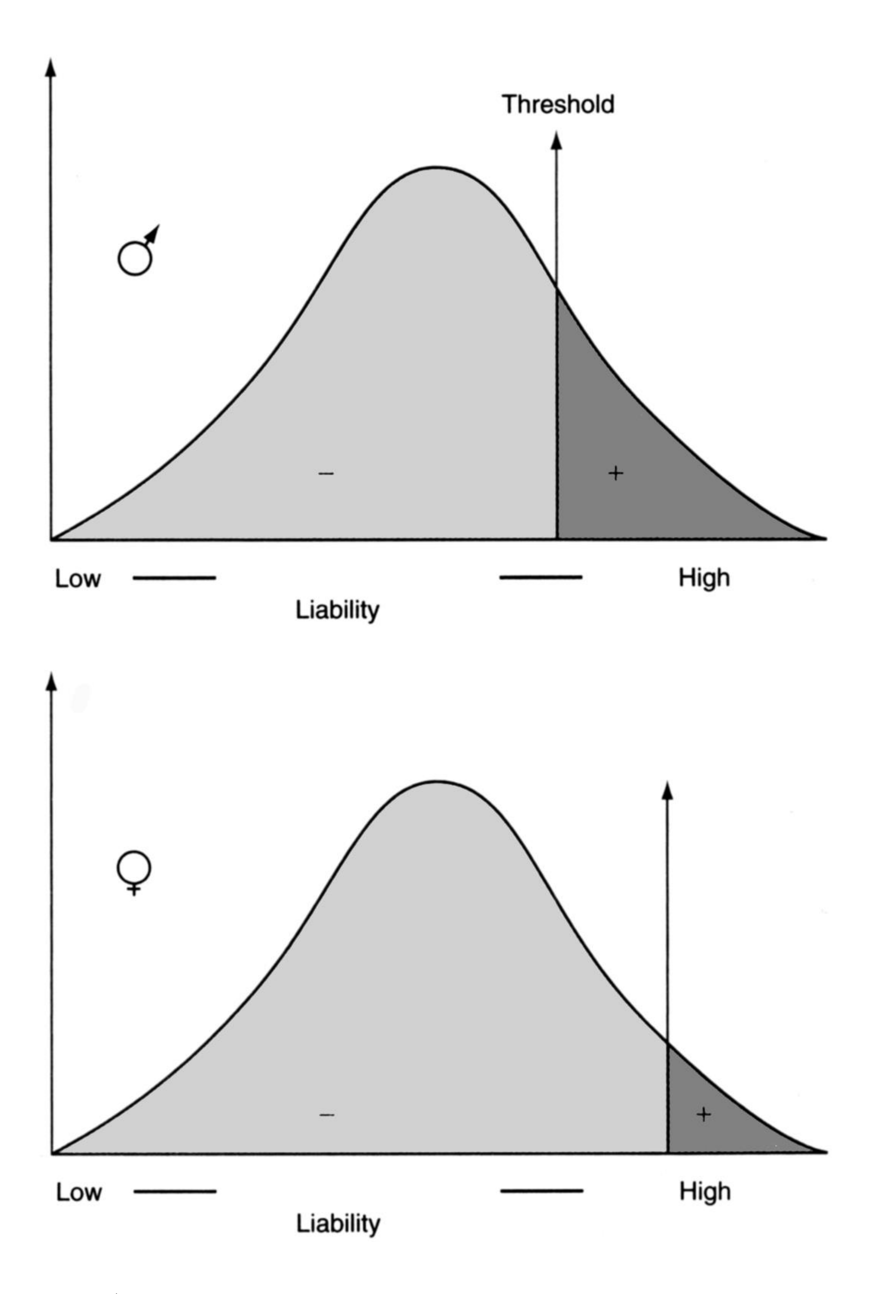
80٪ مـن المسـتلفتين. إن هـذا الاختبـار متـوفر سـريرياً. لـدى الإنـاث ذوات IP تعطـيلاً متجانفاً للصبغي X ؛ يمكن أن نستخدم هذا الاختبار مـن أجـل دعـم التشـخيص. لـدى النساء المصابات اختطار 50٪ لنقل الأليل IKBKG الطافر؛ وتجهـض الحمـول الـذكور المصابة. إن النسب المتوقعة للأطفال المولودين أحياء هي 33 ٪ إنـاث غـير مصـابات، 33٪ إناث مصابات؛ 33٪ ذكور غير مصابين.

◻ الوراثة المتعددة العوامل MULTIFACTORIAL INHERITANCE :

إن معظـم الشـذوذات الخلقيـة المعزولـة الشـائعة (عيـوب الأنبـوب العصـبي، الشـفة المشقوقة، شفة مشقوقة وفلح حنكي معـزول، وحنـف القـدم Club feet، وعيـوب حاجزيـة قلبية) والعديد من الاضطرابات الشائعة في حياة البالغ (مثل الداء السكري، فرط ضـغط الـدم، السـكتة Stroke، داء الشـريان الإكليلـي، والفصـام) هـي موروثـة بطريقـة متعـددة العوامـل. إن الاضـطرابات المحـددة علـى أنهـا متعـددة العوامـل هـي تلـك الـتي تكون نتـاج عوامـل جينيـة متعـددة وبيئيـة. إن العوامـل الجينيـة المؤهبـة لهـذه الاضـطرابات متغـايرة المنشأ ومجهولة بشـكل كبير. يتصـور الطـراز المتعـدد العوامـل الجينـات المسـؤولة المؤهبـة لشـــــــــــــــــــــــــــــــــــذوذ أو لمرض معين على شكل توزع طبيعي (الشكل 3 – 9). نظرياً، يوجد نقطـة علـى المنحنـى (عتبة المسؤولية)، يكون الأفراد الواقعون تحتها غير مصابين وتتظاهر الحالة فوقها.



الشكل3 –8: حمامى خطية نموذجية وتنفيط **blistering** عند صبية لديها سلس البول الصباغي. كلما نما الطفل أكثر، كلما أصبحت الآفات الجلدية أتلاماً مسطحة مصطبغة.



الشكل3 –9: توزع المسؤولية عن مرض متعدد العوامل عند السكان. ليكون أحد ما مصاباً بالمرض، يتوجب على الفرد أن يتجاوز العتبة على توزيع المسؤولية. يظهر هذا الرسم التوضيحي عتبتان، العلوية للذكور والسفلية للإناث كما في تضيق البواب.

يمكن أن تتحرك العتبة لليسار أو اليمين من خلال البيئة. مثال، في حالة عيوب الأنبوب العصبي، يمكن لبعض الماسخات Teratogens (مثل الفالبروات) أن تحرك العتبة إلى اليسار سامحة بإصابة الطفل ذي التأهب الجيني الأقل. بالمقابل، يمكن أن تتحرك العتبة إلى اليمين عبر إضافة حمض الفوليك للأم قبل الحمل والذي يمارس أثراً واقياً على المضغة ذات الخلفية الوراثية المستعدة.

تضم مميزات الاضطرابات المحددة على أنها متعددة العوامل التالي:

1. يوجد معدل رجعة متشابه (3 –5٪) بين جميع أقرباء الدرجة الأولى (الوالدان، الأشقاء، ونسل الطفل المصاب). لكن من غير المعتاد أن نجد زيادة هامة في الاختطار عند الأقرباء الأكثر بعداً من الدرجة الثانية بالنسبة للحالة الدالة (*) index case.
2. يرتبط اختطار الرجعة بوقوع الداء.
3. لدى بعض الاضطرابات ميل للجنس، كما يشار إليه بوقوع ذكر: أنثى غير متساوي. إن تضيق البواب أكثر شيوعاً عند الذكور، بينما يكون خلع الورك الولادي أكثر شيوعاً عند الإناث. حيث يوجد نسبة جنس متبدلة، يكون الاختطار أعلى بالنسبة لأقرباء الحالة الدالة في الجنس ذي الإصابة الأقل شيوعاً. إن اختطار إصابة ابن أنثى مصابة بتضيق بواب طفلي هو 18٪ بالمقارنة مع الـ 5 ٪ اختطار إصابة ابن ذكر مصاب. لقد مررت الأنثى إلى نسلها استعداداً جينياً أكبر.
4. إن أرجحية إصابة كلا التوأمين المتماثلين Identical twins بنفس التشوه هي أقل من 100٪ لكن أكثر من فرصة إصابة كلا عضوي زوج التوأمين غير المتماثلين. يتراوح تواتر التواؤم في التوأمين من 21٪ إلى 63٪. يتعارض هذا التوزع مع ذلك الذي للوراثة المندلية والتي يتشارك فيها دائماً التوأمان المتماثلان باضطراب ناجم عن جين وحيد طافر.
5. يزداد اختطار الرجعة عندما يكون أفراد متعددون في العائلة مصابين، غالباً ما تكون هذه الحالات إشكالية من حيث تمييز السببيات المتعددة العوامل عن المندلية. مثال

(*) المستلفت.

بسيط هو أن اختطار رجعة الشفة المشقوقة والفلح الحنكي الوحيد الجانب هو 4٪ في حالة زوجين عندهما طفل مصاب ويزداد إلى 9٪ في حال وجود طفلين مصابين.

6. قد يكون اختطار الرجعة أكبر عندما يكون الاضطراب أكثر وخامة. لدى الرضيع الذي عنده داء هيرشبرينغ طويل القطعة فرصة أكبر ليصبح عنده شقيق مصاب من الطفل الذي لديه داء هيرشبرينغ قصير القطعة.

طرز الوراثة غير التقليدية :

NONTRADITIONAL PATTERNS OF INHERITANCE:

تورث الاضطرابات الوراثية في بعض الأحيان بطرائق لا تتبع فيها الطرز العادية من وراثة سائدة، أو متنحية، أو مرتبطة بالصبغي -X، أو متعددة العوامل. تشمل هذه الطرز اللانموذجية للوراثة في بعض الأحيان أمراضاً معينة وفي أمثلة أخرى قد تنطبق على أي اضطراب وراثي.

تظهر بعض الأمراض طراز وراثة لا نموذجي لأنها تنتج من طفرات في الدنا المتقدري (mtDNA). تحوي المتقدرات صبغيات دائرية صغيرة ترمز 13 بروتيناً تعمل في السلسلة التنفسية للعضي. يمكن لطفرات المجين المتقدري (والتي هي على الأغلب خبنات) أن تنتج أمراضاً نوعية. تشاهد الشذوذات في هذه الاضطرابات وبشكل نموذجي في عضو معين أو أكثر: الدماغ، العين، العضل الهيكلي، من الأمثلة متلازمة كيرن – ساير واعتلال العصب البصري الوراثي لليبر Leber`s. لأن المتقدرات تورث عملياً وبشكل استثنائي من الأم، تمر هذه الحالات من الأم إلى النسل بغض النظر عن جنس الأخير (وهكذا يتم التفريق عن الوراثة المرتبطة بالإكس المتنحية). لأن متقدرات الفرد تكون مزيجاً متغاير المنشأ من الأنماط الجينية في كل من داخل وبين الخلايا، تكون متممة Complement المتقدرات التي عبرت في البيضة غالباً غير ممثلة للجمهرة المتقدرية الكاملة للأم. تسبب طفرات mtDNA مرضاً فقط بوجود العديد من المتقدرات الطافرة: 50٪ - 60٪ في حالة خبنات كبيرة وحيدة، و80 – 90٪ في حال طفرات نقطية. لا تتوزع الجمهرات المتقدرية بشكل متساوي في كل النسج. تظهر بعض

المتقدرات ميزة تنسخية نسبة للجمهرات المتقدرية الموروثة الأخرى. وهكذا، يوجد تغير كبير في الأعراض ضمن العائلة، وقد تكون الوراثة المشاهدة أكثر تعقيداً من طراز أمومي بسيط. رغم عدم شيوعها، فقد تحدث طفرات mtDNA (الخبنات) من خلال الوراثة الأبوية. إن وجود اعتلال عضل أو مرض عصبي، والذي يبدو أنه آت من جانب الأم، يجب أن ينبه الطبيب السريري إلى احتمال وجود سببيات متقدرية. تقليدياً، تخضع متقدرات النطفة للتخرب من قبل البروتينات المرمزة في النواة. في حالة وراثة mt DNA من الأب، قد تملك متقدرات الأب ميزة تنسخية أو قد يكون تخرب المتقدرات موهّناً Attenuated.

يوجد نمط آخر من الوراثة غير التقليدية يكون نتيجة ظاهرة معروفة بالختم المجيني genomic imprinting. يحدث ذلك في الخط الانتاشي ويؤدي إلى أن تكون بعض نواحي المجين موروثة بشكل مختلف اعتماداً على الوالد المنشأ. بشكل خاص، تكون الجينات في الناحية ذات الصلة معطلة وظيفياً (مختومة) أثناء تشكل العِرس وتبقى معطلة في اللاقحة Zygote. تكون الجينات المختومة في الخطين الانتاشيين الوالديين مجموعات متبادلة غير مشتركة مع بعضها ؛ وإلا، قد لا يملك النسل نسخاً من الجينات النشيطة. تقود ظاهرة الختم هذه إلى عواقب سريرية في حالة متلازمة برادر – ويلي (PWS). لدى حوالي ثلثا هؤلاء المرضى خبنات صغيرة جديدة في الصبغي 15 وتحدث الخبنات دائماً في الصبغي المشتق من الأب. لا تؤدي خبنات مماثلة موروثة على الصبغي 15 الأمومي إلى PWS, وفي الواقع، تحدث اضطراباً مختلفاً، متلازمة أنجلمان. في PWS, يكون الجين أو الجينات ذات الصلة صامتة على الصبغي 15 الأمومي، لذلك يترك الخبن على الصبغي الأبوي الفرد دون ألائل نشيطة (ويكون العكس حقيقياً في حال مرضى أنجلمان، حيث يؤدي صمت الجينات الأبوية الحرجة Critical بخبنات المواضع الأمومية إلى غياب الألائل النشيطة). وجد أن معظم مرضى PWS الــذين

لا يملكون خبنات، قد ورثوا نسختين أموميتين من الصبغي 15 وفقدوا الصبغي الأبوي.

لأن كلا الصبغيين الأموميين صامتان في الناحية الحرجة، فإن هؤلاء الأفراد، مثل مرضى الخبن، لايملكون نسخاً نشيطة من الجينات الحرجة. تسمى حالة وراثة كلا الصبغيين المتماثلين من والد واحد ثنائية الصبغي أحادية الوالد. لوحظ أن لدى عدد من الأفراد ذوي الأنماط الظاهرة الشاذة ثنائية الصبغي أحادية الوالد من أجل نواح معينة من الصبغي. وهكذا، من أجل بعض نواح المجين، من الضروري أن نملك تسلسلات من كل والد لكي يتمكن أحدنا من التعبير عن نسخة واحدة على الأقل من الجينات ذات الصلة.

بياض

- الفصل 4 -

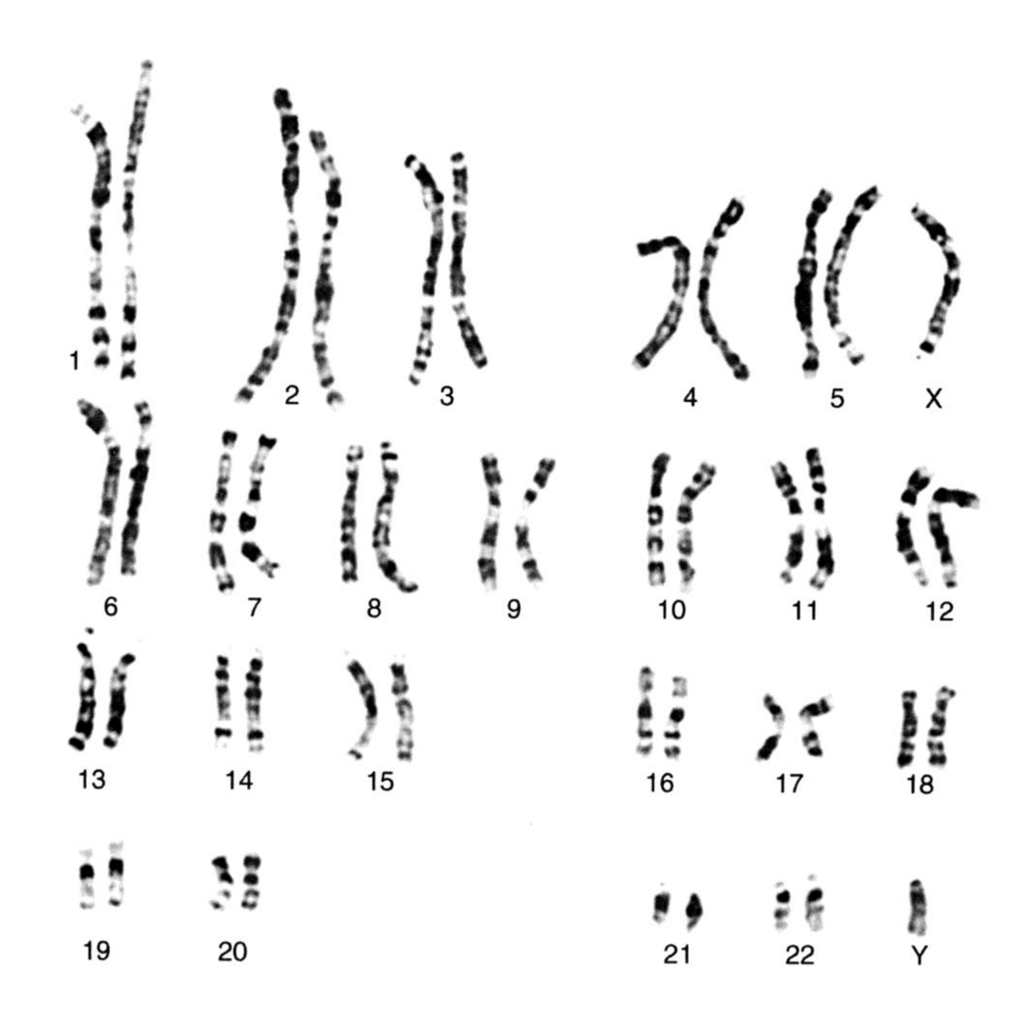
الشذوذات الصبغية السريرية

Chromosomal Clinical Abnormalities

تتكون الصبغيات من الدنا والمعقدات البروتينية الأخرى وتحوي معظم المعلومات الوراثية التي تمر من جيل لآخر. تشاهد الصبغيات بشكل سوي من خلال المجهر فقط عندما تكون في حالة متقلصة أثناء دخولها الانقسام الخلوي. إن دراسات الصبغيات مهمة لأن عدد الصبغيات الشاذ (مثل تثلث الصبغي 13) والترتيبات الصبغية الشاذة (مثل الخبن الصغير في q 15) قد تؤدي إلى شذوذات خلقية متعددة.

يسمح تحسن الزرع وطرائق التلوين بوصف عدد كبير من الشذوذات الصبغية المترافقة مع اضطرابات نوعية، وتسهل طرائق الوراثيات الجزيئية التعرف على الموضع النوعي للجينات (FISH التهجين في الموضع التألقي) بالإضافة إلى وجودها أو غيابها على طول الصبغي.

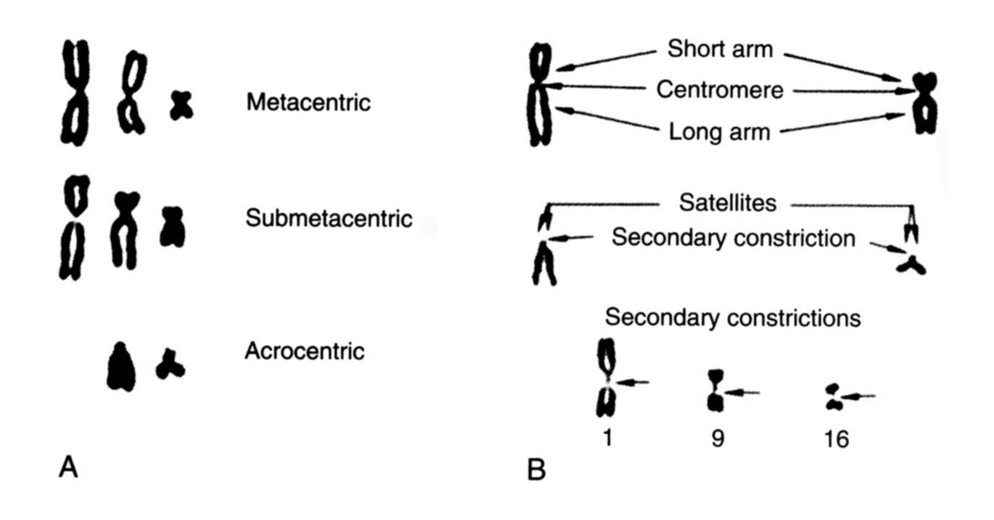
يرتب اختصاصيو الوراثيات الخلوية الصبغيات حسب الحجم في أشفاع - يكون الأكبر هو الصبغي 1 والأصغر هو الصبغي 22 (رغم أن الصبغي 21 وجد فعلياً أصغر) - ومن ثم الصبغيات الجنسية X وY. إن الصبغي X هو موسطاني Submetacentric كبير، والصبغي Y هو صبغي طرفي القسيم المركزي acrocentric صغير (الشكل 4–1). إن وضع القسيم المركزي Centromere من حيث ذراعي الصبغي هو ملمح Feature آخر مميز لكل صبغي. يشار إلى الذراع القصير للصبغي بـ p (من petite) وإلى الذراع الطويل بـ q (من الحرف التالي في الألفبائية).



الشكل **4–1**: نمط نووي **Karyotype** لذكر سوي ذي صبغيات في الطور الأول المتأخر. الصبغيات أطول، ويشاهد عدد من الشرائط **Bands** أكبر مما هو في الصبغيات المصورة في الطور التالي.

A. التسمية **Nomenclature**: إن النمط النووي karyotype هو الإشارة إلى العرض البصري للصبغيات والتي نحصل عليها بعد إيقاف الصبغيات في الطور الأول prophase أثناء الانقسام الخلوي وتصويرها وترتيبها وفقاً للحجم. يمكن إظهار العرض البصري من خلال الحاسوب. يتكون وصف النمط النووي من ثلاثة أجزاء: (1) عدد الصبغيات، (2) بنية الصبغي الجنسي، و(3) أي شذوذات موجودة. يكون

النمط النووي السوي 46,XX للإناث و 46,XY للذكور. إذا وجد شذوذ فإنه يحرر بعد بنية الصبغي الجنسي. مثال، في حالة أنثى لديها متلازمة المواء Cri du Chat والتي يفقد فيها قطعة من الذراع القصير للصبغي 5 يكون النمط النووي , 46,XX 5p⁻. عند ذكر لديه متلازمة داون والتي يوجد فيها صبغي 21 زائد، يكون النمط النووي 21+ ,47, XY. في حال الإزفاءات translocations تكتب الصبغيات المصابة بين قوسين مسبوقين بـ "t" كما في (45,XX t (13q14q مشيرة إلى أنثى حامل لإزفاء بين الذراعين الطويلين للصبغيين 13 و14. إذا كانت تكسرات الصبغي على طول ذراع الصبغي يشار إلى موضع الشريط (العصابة) Band الذي حدث عنده التكسر بين قوسين أيضاً، مثال (45, XY,t (13q 2.1-14q 1.3 والتي تدل على ذكر حامل لإزفاء في الذراعين الطويلين للصبغيين 13 و14.



الشكل **4–2**: **A**. وضع القسيم المركزي الذي يحدد ثلاثة أنماط للصبغيات المشاهدة في النمط النووي البشري السوي – مُوسِّط القسيم المركزي**Metacentric** ، موسطاني، **Submetacentric** وطرفي القسيم المركزي **Acrocentric**. **B**. معالم مورفولوجية مفيدة في التعرف على الصبغي.

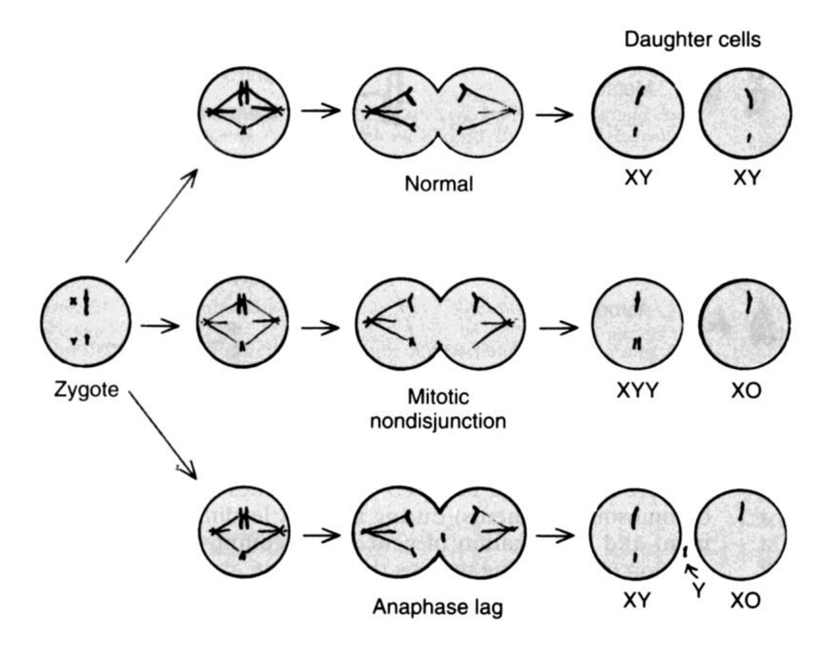
B. انقسام الخلية Cell Division: هناك نمطان لانقسام الخلية: التفتل mitosis والانتصاف meiosis. التفتل هونمط الانقسام الخلوي الذي يحدث في معظم خلايا الجسم. إنه خلال التفتل، وبشكل خاص في مرحلة الطور الأول، تكون الصبغيات مرئية وسهل التعرف عليها من أجل التنميط النووي. ينتج عن التفتل ومن خلية والدية واحدة خليتين بنتين مثيلتين جينياً. يتنسخ الدنا قبل انقسام الخلية بحيث يكون هناك كمية مزدوجة من الدنا وتحوي الصبغيات اثنين من شقي الصبغي المتآخيين المثيلين identical sister chromatids. يقسم التفتل إلى مراحل. الطور الأول prophase والذي يتميز بتحلزن خيوط الصبغيات إلى وشائع colis لتشكل صبغيات يمكن التعرف عليها مجهرياً، يختفي الغشاء النووي والنوية ويتشكل المغزل التفتلي. في الطور التالي metaphase تتكثف الصبغيات وتكون مرئية بوضوح ككيانات متميزة. تلتصق القسيمات المركزية centromeres في الصبغيات على نبيبات مغزل التفتل وتصطف في وسط الخلية على طول المغزل. يتميز طور الصعود anaphase بانقسام الصبغيات على طول محورها الطولاني لتشكيل شقي الصبغي البنتين وهجرة كل شق صبغي من الشفع إلى القطبين المتعاكسين للخلية. يتميز الطور الانتهائي telophase الذي ينهي التفتل، بإعادة بناء الغشاء النووي والنوية، وتضاعف المريكزات centrioles، والتشطر الهيولي لتشكيل الخليتين البنتين.

إن *الانتصاف* هو شكل انقسام الخلية الذي يحدث لينتج الخلايا الانتاشية أو الأعراس (البيضة والنطفة). تنقسم خلية ضعفانية (ذات الطاقمين أو 46 صبغياً) لتشكل خلايا فردانية (ذات الطاقم الواحد أو 23 صبغياً). يقسم الانتصاف إلى جزئين: الانتصاف I والانتصاف II. يحدث تنسخ الدنا قبل الانتصاف I. في الانتصاف الذكري، يبدأ انقسام الخلية الانتاشية بمثلي المقدار الخلوي السوي للدنا. في الانتصاف I، تحصل كل خلية بنت على واحد من الصبغيات المتضاعفة من كل زوج. في بداية الانتصاف II، تحوي كل خلية 23 صبغياً، كل منه ذو زوج مضاعف من شقي الصبغي. ينفصل في الانتصاف II الزوج المضاعف وتنتهي كل خلية بنت

بواحد من كل من الصبغيات الثلاث والعشرين، أي أنه يوجد أربع خلايا بنات كل منها ذات طاقم فرداني (نصف العدد السوي) من الصبغيات. في الانتصاف الأنثوي، فضلاً عن المضي في الانقسامات الخلوية أثناء الانتصاف I، يتكثف طاقم ضعفاني واحد من الصبغيات وتشكل جسماً قطبياً، وأثناء الانتصاف II، يتكثف طاقم فرداني من الصبغيات وتشكل الجسم القطبي الثاني، مؤدياً إلى بيضة واحدة ذات طاقم فرداني (نصف العدد السوي) من الصبغيات وجسمين قطبيين يحويان ثلاثة طواقم من الصبغيات.

يوجد تبادل بين الصبغيات (تعابرcrossing-over قطع الصبغيات) خلال الانتصاف، مما يؤدي إلى ارتصاف وتوليفة جديدة للجينات. يحدث خطآن شائعان في انقسام الخلية أثناء الانتصاف مما يسبب أعداداً شاذة للصبغيات وشذوذات صبغوية. الأول هو عدم الانفصال nondisjunction، وفيه يفشل صبغيان بالانفصال فيهاجران معاً إلى خلية جديدة واحدة، وتنتج خلية ذات نسختين من الصبغي وخلية أخرى دون أي نسخة. الثاني هو تلكؤ طور الصعود anaphase lag وفيه يفقد شق الصبغي بسبب فشله بالتحرك بالسرعة الكافية خلال طور الصعود فيصبح متضمناً incorporated داخل إحدى الخليتين البنتين (الشكل 4–3).

C. المنهجيات **Methodology**: يمكن الحصول على الدراسات الصبغية من أي خلية منواة انقسامية. تتطلب الطرائق تكثيف المادة الكروماتينية والذي يحدث عند انقسام الخلية. تتم الدراسات الوراثية الخلوية على لمفاويات الدم عادة, لكن يتوجب الأخذ بعين الاعتبار الدراسات الوراثية الخلوية على الأرومات الليفية fibroblasts إذا كان هناك اشتباه بالتزيق mosaicism. تجرى الدراسات الصبغية في حال التشخيص قبل الولادة على خلايا نحصل عليها من الصاء amniotic fluid، والنسيج الزغابي المشيمائي chorionic villi tissue، والدم الجنيني، وفي التشخيص السابق للإنغراس preimplantation عبر تحليل القسيم الأرومي blastomere.



الشـكل 4– 3: تشـكل التزيـق mosaicism. يسـتخدم الصـبغيان X وY للترسـيم التوضـيحي لخطـئين شـائعين مـؤديين إلى جمهـرات خلايـا شـاذة صـبغوياً. في الانتصـاف السـوي (القمـة)، تنفصـل الصـبغيات المتضاعفة وتصبح متضمنة داخل الخلايا البنات. إذا فشل أحد الصبغيات المتنسـخ بالانفصـال، يحـدث عـدم الانفصال التفتلي (الوسط). أحياناً، يحدث الانفصال السوي، لكـن يفشـل أحـد الأعضـاء بـالهجرة. تعـرف هذه بتلكؤ طور الصعود (القاع).

يشير التنميط النووي إلى الترتيب المجموعي على شـكل أشـفاع لصـبغيات مسـتشـرطة banded وملونة مسبقاً من خلية واحدة وذلك بعد أخـذ صـورة أو مـن خـلال الحاسـوب (انظر الشكل 4-1). تزرع الخلايا، وتوقف في التفتل خلال الطور التالي، ومن ثـم تثبـت وتلون. إذا كانت التفاصيل الدقيقة ضرورية، فإنـه يمكـن فحـص صـبغيات الطـور الأول. لأن صبغيات الطور الأول تكـون أطـول، وأقـل تكثفـاً، فإنهـا تظهـر 600 - 1200 شـريطاً، بالمقارنة مع صبغيات الطور التالي التي يكون فيها فقط 400 - 600 شريطاً مرئياً عادة. يعطـي التلـوين تربسـين – غيمـزا الاستشـراط G banding G، ويعطـي الكينـاكرين الاستشراط Q (المتألق). تستخدم تلوينات نوعية لإظهار القسيمات المركزية.

يستخدم التهجين في الموضع للتعرف على وجود أو غياب تسلسلات دنا نوعية على صبغيات مفروشة chromosome spreads. يستخدم مسبار جزيئي للتعرف على والالتصاق إلى تسلسلات دنا مماثلة على صبغي مفروش متعرفاً على صبغي معين أو قطعة من صبغي أو تسلسل دنا نوعي. إذا استخدمت المسابير المتألقة، تسمى الطريقة FISH.

إن التهجين المجيني المقارن هي طريقة وراثية خلوية جزيئية تسمح بعد متزامن لكل صبغي. تشمل هذه الطريقة عزل دنا الاختبار من خلية وحيدة (مكثرة عبر تفاعل البوليمراز السلسلي) أو من عدة خلايا من فرد الاختبار ومقارنته مع دنا فرد مرجع طبيعي. يوسم دنا الاختبار بطريقة مختلفة (ملون تألقي أخضر) عن دنا المرجع (بلون تألقي أحمر). يهجن دنا الاختبار والمرجع وبشكل متزامن مع صبغيات طبيعية. تكشف الصور المتألقة نسب الأخضر إلى الأحمر ويمكن استخدامها للتعرف على زيادة أو نقص المادة الصبغية.

الشذوذات الصبغية CHROMOSOMAL ABNORMAILTIES:

تحدث الشذوذات الصبغوية في 0.4٪ من الولادات الحية، وهي سبب هام للتخلف العقلي والشذوذات الخلقية. تتواجد الشذوذات الصبغية بتواترات كبيرة بين الإجهاضات العفوية والإملاصات. تنجم الشذوذات النمطية الظاهرية التي تنتج من الأزواغ Aberrations الصبغية بشكل رئيسي من فقد توازن المعلومات الجينية. تضم الشذوذات الصبغية شذوذات عددية وبنيانية في الصبغي.

I. شذوذات الصبغيات العددية **Abnormalities of Chromosome Number**:

A. اختلال الصيغة الصبغية وتعدد الصيغة الصبغية **Aneuploidy and Polyploidy**: يشار إلى الخلية البشرية التي تملك 23 صبغياً بالخلية الفردانية (عدد الصبغيات في البيضة أو النطفة). يشار إلى أي عدد صبغيات يكون من مضاعفات دقيقة للعدد الفرداني (46، 3، 92 عند البشر) على أنه سوي الصيغة الصبغية euploidy. تسمى الخلايا سوية الصيغة الصبغية ذات العدد الأكثر من عدد

الصبغيات الضعفاني الطبيعي 46، الخلايا عديدة الصيغة الصبغية. تكون الحمول عديدة الصيغة الصبغية غير عيوشة عادة. لكن، قد تتظاهر بأشكال مزيقة (أكثر من خط خلوي) والتي تسمح بالبقيا. تسمى الخلايا ذوات ثلاث طواقم من الصبغيات تثلث الصيغة الصبغية وتشاهد كثيراً في مادة الإجهاض وأحياناً عند بشر عيوشين، بشكل مزّيق عادة. تسمى الخلايا المنحرفة عن مضاعفات العدد الفرداني مختلة الصيغة الصبغية (أي ليست سوية الصيغة)، مشيرة إلى فقد أو زيادة صبغي.

B. التثلثات الصبغية **Trisomies**: إن الشذوذات الأكثر شيوعاً لعدد الصبغيات (اختلال الصيغة الصبغية) هي التثلثات الصبغية. يحدث هذا عندما يكون هناك ثلاثة ممثلين لصبغي معين بدلاً من الاثنين كالمعتاد. تنتج التثلثات الصبغية عادة عن عدم الانفصال الصبغي الانتصافي (فشل زوج صبغيات بالانفصال). قد يتواجد تثلث الصبغي في كل الخلايا أو قد يحدث بشكل مزّيق. يبدي معظم الأفراد ذوي التثلثات الصبغية نمطاً ظاهرياً نوعياً ومتماثلاً اعتماداً على الصبغي المصاب (الجدول 4–1). إن التثلث الصبغي الأكثر تواتراً عند البشر، هو تثلث الصبغي 21 أو متلازمة داون (الشكل 4 – 4). إن تثلثات الصبغي 18 (الشكل 4–5) و13 (الشكل 4 –6) هي أيضاً شائعة نسبياً وتترافق مع رتل مميزة من الشذوذات الخلقية والتخلف العقلي.

إن وقوع متلازمة داون بين الحمول هو أكثر بمرتين منه بين الولادات الحية. تجهض أكثر من نصف حمول تثلث الصبغي 21 عفوياً وباكراً أثناء الحمل. يزداد حدوث تثلث الصبغي 21 بالإضافة إلى التثلثات الصبغية الجسدية أخرى مع تقدم عمر الأم. إن ازدياد اختطار تثلث الصبغي 21 عند النساء الأكبر من 35 سنة هو استطباب لتقديم التشخيص قبل الولادة لهؤلاء النساء. يتوفر عادة بزل السلى amniocentesis أو اعتيان الزغابات المشيمائية لفحص الصبغيات الجنينية رغم استخدام تقصي ألفا فيتو بروتين في مصل الأم واسترداد الدنا أو الخلايا الجنينية من دم الأم بشكل متزايد. عند النساء الأقل من 35 سنة من العمر يمكن لاختبار المصل الأمومي (تقصي الثلاثية) أن يكون فعالاً في التقصي قبل الولادة عن متلازمة

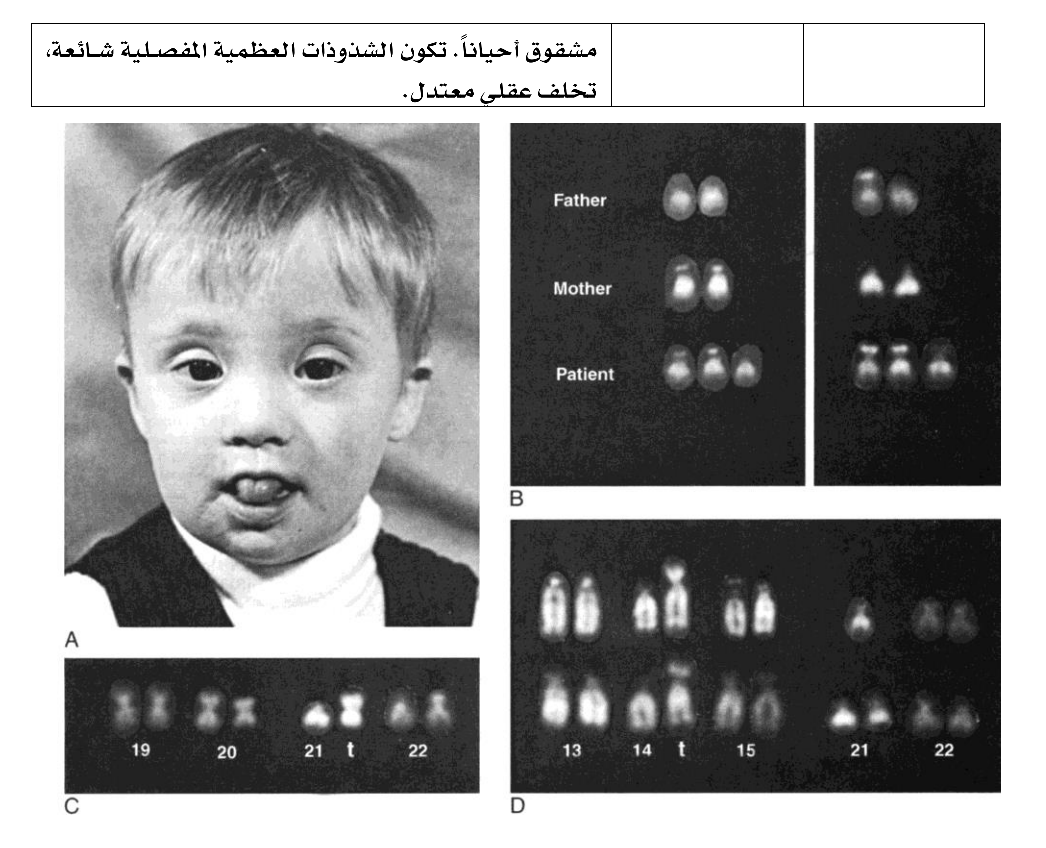
داون. إن التركيز المنخفض لألفا فيتوبروتين والاستريول غير المقترن وارتفاع موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشريةHCG في مصل الأم هي مشعرات لمتلازمة داون. قد يكتشف التصوير فوق الصوت قبل الولادي طية قفوية ثخينة، غياب عظم أنفي، وفخذاً قصيراً، وشذوذات قلبية أو معوية معدية مترافقة مع تثلث الصبغي 21.

الجدول 4 – 1: التثلثات الصبغية وموجوداتها السريرية.

المتلازمة	الوقوع	التظاهرات السريرية
تثلث الصبغي 13، (متلازمة باتو).	1/10000 ولادة.	شفة مشقوقة غالباً على الخط الناصف، أصابع مثنية مع كثرة أصابع؛ تقارب عينين؛ أنف بصلي وأذنان مشوهتان منخفضتان؛ جمجمة شاذة صغيرة ؛ تشوه مخي، خاصة اندماج مقدم الدماغ holoprosencephaly، صغر المقلة، تشوهات قلبية؛ عيوب الفروة؛ أضلاع ناقصة التنسج أو غائبة؛ شذوذات حشوية وتناسلية.
تثلث الصبغي 18، (متلازمة إدوارد).	1/6000 ولادة.	وزن ولادة منخفض، قبضتان مغلقتان مع تراكب السبابة على الإصبع الثالثة وتراكب الأصبع الخامس على الرابع، وركان ضيقان مع تبعيدمحصور، قص قصير، قدمان كأسفل الكرسي الهزاز، صغر الرأس، قذال متبارز، صغر الفك، تشوهات قلبية وكلوية، وتخلف عقلي؛ 95٪ من الحالات مميتة في السنة الأولى.
تثلث الصبغي 21، (متلازمة داون).	800–1/600 ولادة.	نقص التوتر، وجه مسطح، شقوق جفنية متجهة للأعلى غضنات(*) epicanthic folds، قزحيتان مرقشتان (بقع برشفلد)، درجات متنوعة من التأخر العقلي والنمو ؛ ثدن dysplasia الحوض، تشوهات قلبية، طية مفردة، يدان قصيرتان عريضتان, نقص تنسج السلامى الوسطى للإصبع الخامس، رتق معوي، حنك مقوسة عالية، % 5 من مرضى متلازمة داون هم نتيجة إزفاء t (14q21q)، t (15q21q) و (t (13q21q) يكون فيها النمط الظاهري كما هو في متلازمة داون المتثلثة الصبغي 21.
تثلث الصبغي 8، تزيق mosaicim.	1/20000 ولادة.	وجه طويل، جبهة متبارزة مرتفعة، أنف عريض معطوف للأعلى، شفة سفلى مقلوبة للخارج everted ثخينة، فك صغير متقهقر، أذنان منخفضتان، حنك مقوس مرتفع

(*) طية جلدية عمودية على أحد جانبي الأنف، تغطي أحياناً الموق الأنسي.

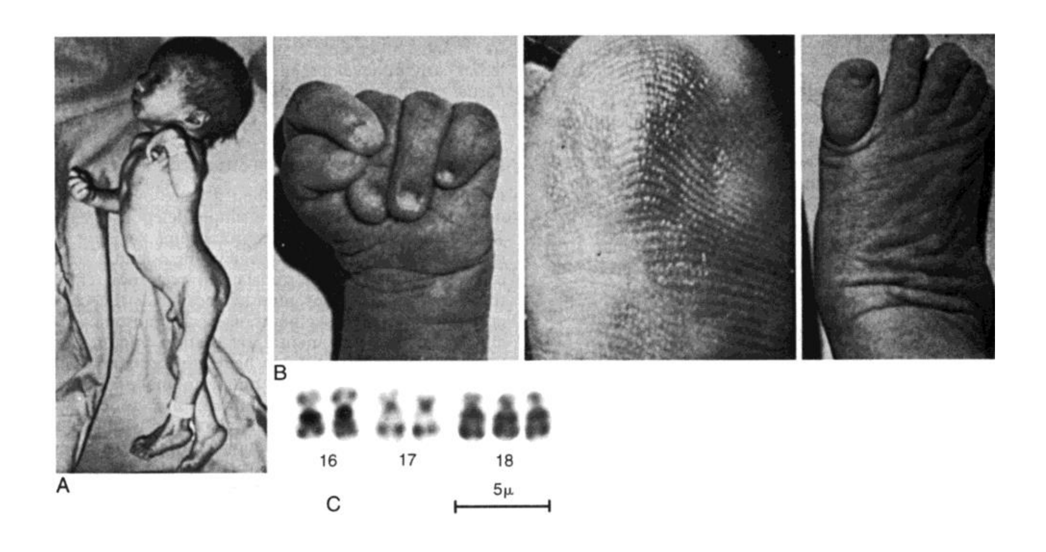
		مشقوق أحياناً. تكون الشذوذات العظمية المفصلية شائعة، تخلف عقلي معتدل.



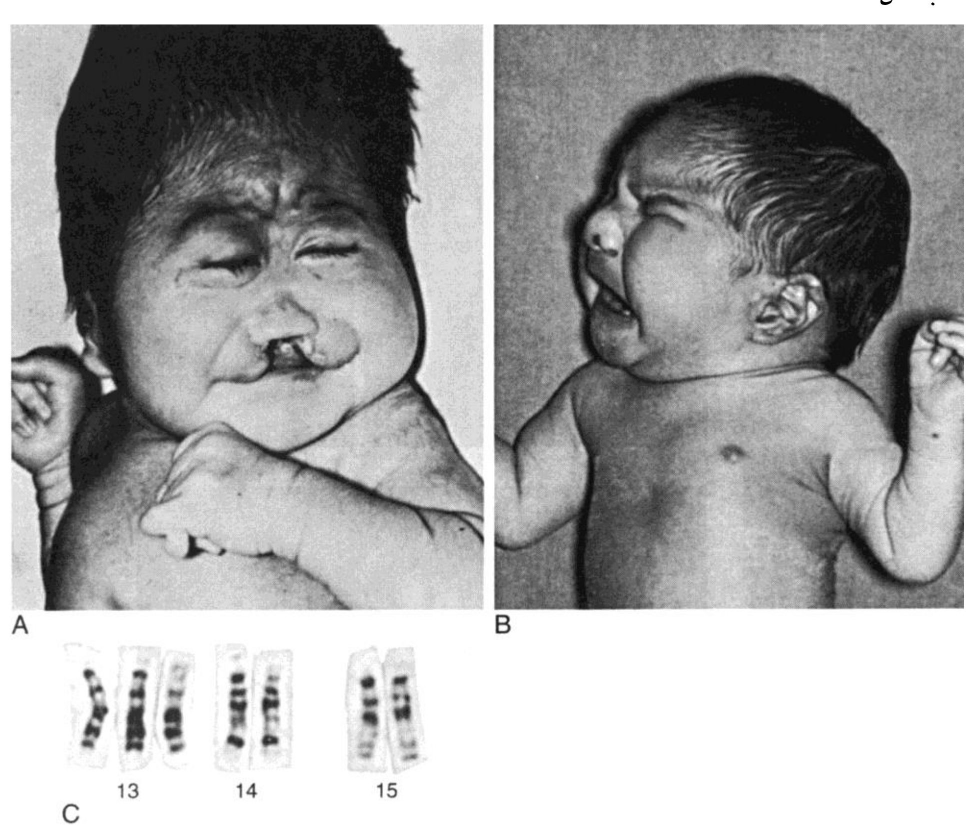
الشكل **4-4**: أنماط نووية جزئية من مرضى لديهم متلازمة داون. **A**، مريض معه متلازمة تثلث الصبغي **21**. **B**، صبغي **21** من مريضين مع والديهم. أيسر: اثنان من صبغيات المرضى مع سواتل **Satellites** ساطعة التالق حيث انتقلت عبر الأم. أيمن: صبغيا مرضى آخرين مع سواتل ساطعة نجمت من اللانفصال الأبوي في الانقسام التفتلي الثاني. **C**، إزفاء **21q21q**. **D**، إزفاء **14q21q** عند أم (فوق) وطفلها المصاب (تحت).

C. متلازمة داون الإزفائية Translocation Down Syndrome: يوجد لدى جميع أفراد متلازمة داون ثلاث نسخ من الصبغي 21. يملك حوالي 95٪ ثلاث نسخ منفصلة من الصبغي 21. يكون 1٪ من الأفراد تقريباً مزيقين ببعض الخلايا السوية. يملك تقريباً 4٪ من أفراد متلازمة داون إزفاءً يشمل الصبغي 21. إن الإزفاءات مسؤولة عن 9٪ من أطفال متلازمة داون المولودين من أمهات أصغر من 30 سنة من العمر. تنشأ نصف الإزفاءات عند الفرد المصاب من جديد بينما يكون

النصف الآخر موروثاً من والد حامل لإزفاء. ينتج الأبوان الحاملان لإزفاء يصيب الصبغي 21 ثلاثة أنماط من النسل العيوش: نمط ظاهري ونمط نووي سويان، حامل لإزفاء سوي النمط الظاهري، وتثلث الصبغي 21 الإزفائي. تملك غالبية الإزفاءات التي تحدث متلازمة داون التحامات بين القسيمات المركزية للصبغيات 13, 14، 15، أو 21 مثلاً (t(21q ،13q أو (t(21q,21q. إن النمط الظاهري في متلازمة داون الإزفائية غير قابل التمييز عن متلازمة داون تثلث الصبغي 21 النظامية (انظر إلى الجدول4–1). يجب إجراء دراسات الصبغيات على كل فرد لديه متلازمة داون. إذا تم التعرف على إزفاء، فيجب إجراء دراسات والدية للتعرف على الأفراد الأسوياء الذين يحملون إزفاء مع اختطار رجعة مرتفع لطفل شاذ الصبغيات والذين قد يملكون أيضاً أفراد عائلة آخرين ذوي الاختطار.



الشكل **4– 5**: **A**. صورة لرضيع ذكر لديه تثلث الصبغي **18**، عمره **4** أيام. لاحظ القذال المتبارز، صغر الفك، انخفاض الأذنين، القص القصير، حوض ضيق، عقب متبارز، وشذوذات ثني الأصابع. **B**. عدد من الشذوذات الشائعة في متلازمة تثلث الصبغي **18** وتتضمن الوضع غير العادي للأصابع مع نقص تنسج ظفر الخنصر، طراز القوس البسيط لوسادة الأصابع، والثني الظهري لإبهام القدم مع نقص تنسج أظافر الأباخس.



الشكل **4 – 6**: **A** و**B**، رضع إناث لديهن متلازمة تثلث الصبغي **13**. لاحظ فلح الشفة والحنك على الخط الناصف، صغر الرأس، تقارب عينين ، صغر المقلة، الأنف البصلي، كثرة الأصابع، وتراكب الأصابع، عيوب الفروة (غير مرئية) موجودة أيضاً.

D. أحاديات الصبغي **Monosomies**: تحدث أحاديات الصبغي عندما يتواجد ممثل واحد فقط لصبغي وقد تكون كاملة أو جزئية، أما الكاملة فقد تكون نتيجة عدم الانفصال أو تلكؤ طور الصعود. في عدم الانفصال أثناء انقسام الخلية، يفشل الصبغيان في الزوج المتضاعف بالانفصال؛ فتنتهي خلية بنسخة واحدة فقط (أحادية

الصبغي) وأخرى بثلاثة نسخ (مثلثة الصبغي) من أجل صبغي معين. أما في تلكؤ طور الصعود، فيفشل الصبغي بالتحرك إلى الخلية البنت الجديدة ومن ثم يفقد. عند البشر، يبدو أن كل أحاديات الصبغي الجسدية الكاملة مميتة باكراً خلال التطور وتبقى فقط الأشكال المزيقة حية. تكون أحاديات الصبغي الجزئية ناتجة عادة من نسل حامل إزفاء.

II. شذوذات بنيان الصبغي Abnormalities of Chromosome Structure:

A. الخبَنات Deletions: تحدث الخبنات عندما تفقد قطعة من صبغي وقد تحدث كخبن بسيط أو كخبن مع تضاعف قطعة صبغي أخرى. تتسبب الأخيرة عادة من التعابر crossover في الانتصاف عند حامل إزفاء مما يؤدي إلى إزفاء صبغوي متبادل فاقد التوازن. قد تتوضع الخبنات في نهايات الصبغيات أو في القطع الخلالية للصبغي وتترافق عادة بتخلف عقلي وتشوهات. قد تكون الخبنات المتعلقة بالقسيم الطرفي telomeric الصغيرة شائعة نسبياً في التخلف العقلي اللانوعي المترافق مع الشذوذات الصغيرة. إن أكثر الخبنات المشاهدة عند البشر شيوعاً هي -4p، -5p، -9p، -11p، -13q، -18q، و-18p والتي تترافق مع أنماط ظاهرية موصوفة جيداً (الجدول 4 – 2). قد تلاحظ الخبنات في محضرات صبغيات روتينية، لكن تكون الخبنات الصغيرة قابلة الكشف فقط تحت المجهر وفي دراسات الصبغيات بالطور الأول. في حال الخبنات غير المرئية بالمجهر يمكن فقط كشف القطعة المفقودة باستخدام مسابير جزيئية أو بدراسات الدنا.

تعرف الخبنات الصغيرة microdeletions بالخبنات الصبغوية الصغيرة والتي يمكن كشفها فقط في محضرات طور (أول) تالي metaphae (pro) عالية الجودة. غالباً ما تشمل هذه الخبنات عدة جينات لذلك من الممكن التعرف على الفرد المصاب من خلال النمط الظاهري غير العادي المترافق مع طفرة ظاهرية لجين وحيد. وجد أن متلازمات وليامز، لانجر- جيدون، برادر- ويلي، أنجلمان، روبنشتاين- تايبي، سميث - ماجينيس، ميلر- ديكر، ألاجيل، والوجهية القلبية الشراعية / ديجورج تترافق جميعها مع خبنات صغيرة.

تكون الخبنات غير المرئية بالمجهر غير مرئية بالفحص المجهري وتكتشف فقط بالمسابير النوعية لتسلسل الدنا أو بدراسات الدنا. يتم التعرف على الخبن بسبب غياب التلوين أو التألق.

B. الإزفاءات Translocations: تشتمل الإزفاءات على نقل مادة صبغية من صبغي لآخر. قد تكون الإزفاءات روبرتسونية أو متبادلة، وتحدث بتواتر 500/ 1 من الرضع البشر المولودين أحياء. قد تورث من والد أو تظهر من جديد دون أعضاء عائلة مصابين آخرين.

الجدول 4 – 2: الخبنات الشائعة وتظاهراتها السريرية

الخبن	الشذوذات السريرية
4p-	متلازمة وولف – هيرشهورن. الملامح الرئيسية هي وجوه "الخوذة اليونانية" النموذجية ذات فرط التباعد العيني, المقطب المتبارز، والتبارز الجبهي ؛ صغر رأس، طول الرأس، نقص تنسج سنخ العين وإطراق ptosis، الحول، الرأرأة، غضنات ثنائية الجانب، فلح الشفة والحنك، أنف منقاري ذو جسر متبارز، مبال تحتاني Hypospadias، تشوهات قلبية، وتخلف عقلي.
5p-	متلازمة المواء, الملامح الرئيسية هي نقص التوتر, قامة قصيرة، بكاء مميز، صغر رأس ذي درز بين الجبهيين ناتئ، وجه بدري، فرط التباعد العيني، غضنتان ، حنك مقوس مرتفع، جسر أنف عريض ومسطح، وتخلف عقلي.
9p-	الملامح الرئيسية هي خلل بنية وجهي قحفي مع رأس مثلثي، شقان جفنيان مائلان، جحوظ متميز، حاجبان مقوسان، جسر أنف مسطح وعريض، رقبة قصيرة وتراء، شذوذات تناسلية، أباخس وأصابع طويلة، تشوهات قلبية، وتخلف عقلي.
13q-	الملامح الرئيسية هي وزن ولادة منخفض، فشل نمو، وتخلف عقلي وخيم، تضم الملامح الوجهية صغر رأس، جسر أنف عريض ومسطح، فرط تباعد العينين، إطراق، صغر الفك. إن التشوهات العينية شائعة. الأيدي ناقصة التنسج أو غائبة الإبهام وفيها ارتفاق أصابع.
18p-	قلة من المرضى (15٪) مصابون بشكل وخيم ولديهم تشوهات رأسية وعينية، فلح شفة وحنك، درجات متنوعة من التخلف العقلي. يملك الغالبية (80٪) تشوهات صغيرة فقط، وتخلف عقلي بسيط.
18q-	الملامح الرئيسية هي نقص التوتر مع ًوضع الضفدع ً حيث الساقان مثنيتان ومدورتان للخارج، وفي حال فرط تبعيد. يتميز الوجه بانخفاض منتصفه وبروز ظاهري للفك السفلي، عينان غائرتان، شفة علوية قصيرة وشفة سفلية مقلوبة للخارج (فم السمكة)، تبارز شديد للوترة anthelix؛ درجات متنوعة من التخلف العقلي، وشخصية محاربة.
21q-	الملامح الرئيسية هي فرط التوتر، صغر رأس، شقوق جفنية مائلة للأسفل، حنك مرتفع، أذنان منخفضتان كبيرتان، جسر أنف متبارز، صغر فك، ودرجات مختلفة من التخلف العقلي. قد يملكون تشوهات هيكلية.

تكتنف الإزفاءات الروبرتسونية صبغيين طرفيي القسيم المركزي (القسيم المركزي متوضع في النهاية) اللذين يلتحمان قرب ناحية القسيم مركزية مع فقد تال للذراعين القصيرين المشذبين Truncated بشدة وغير الوظيفيين. يتكون صبغي الإزفاء من الذراعين الطويلين للصبغيين الملتحمين، ومن هنا يكون العدد الناتج 45 صبغياً فقط. لا يملك فقد الذراعين القصيرين للصبغيين الطرفيين أثراً مؤذياً معروفاً. رغم أن حاملي الإزفاء الروبرتسوني هم أسوياء النمط الظاهري، فهم عادة في اختطار متزايد لإجهاضات ونسل شاذ. تكون الإزفاءات المتبادلة نتيجة تكسرات في الصبغيات غير المتماثلة مع تبادل القطع المتكسرة. يكون حملة الإزفاء المتبادل عادة أسوياء النمط الظاهري، لكنهم أيضاً يملكون اختطاراً مرتفعاً لأن يكون لديهم نسل شاذ الصبغيات وإجهاضات بسبب الشذوذات في فصل الصبغيات في الخلايا الانتاشية.

C. الانقلابات **Invesions**: تتطلب الانقلابات تكسر الصبغي في نقطتين، تنقلب عندئذ القطعة المتكسرة وتتحد مع الصبغي نفسه. إن تواتر الانقلابات هو 1/100 من المولودين الأحياء وقد تكون محيطة بالمركز أو مجاورة للمركز. في الانقلابات المحيطة بالمركز تكون التكسرات في الذراعين المتقابلين للصبغي لذلك يكون القسم المتداخل الذي يحوي القسيم المركزي معكوساً. تكتشف الانقلابات عادة لأنها تغير وضع القسيم المركزي. بالمقابل، تشتمل الانقلابات المجاورة للمركز على مادة صبغية من ذراع واحد فقط للصبغي. يكون حملة الانقلابات أسوياء عادة، لكن قد يكون لديهم اختطار مزداداً لإجهاضات ونسل شاذ الصبغيات.

D. الصبغيات الحلقية **Ring Chromosomes**: إن الصبغيات الحلقية نادرة، لكنها تتواجد من أجل كل الصبغيات البشرية. يشتمل تشكل الحلقة على خبن في كل نهاية من الصبغي ومن ثم تلتحم النهايتانً اللصوقتان لتشكلا الحلقة. يتراوح النمط الظاهري لصبغي الحلقة من تخلف عقلي وشذوذات خلقية متعددة إلى سوي أو قرب السوي اعتماداً على كمية المادة الصبغية المفقودة. إذا حلت حلقة محل صبغي سوي، فالنتيجة هي أحادية صبغي جزئية. غالباً ما تتراكب هذه الحالات مع النمط الظاهري المشاهد في متلازمات الخبن المشابهة لنفس الصبغي. إذا كان هناك حلقة بالإضافة للصبغيات السوية، يعكس النمط الظاهري تثلث الصبغي الجزئي من أجل ذلك الصبغي.

E. الترفيل Duplications: الترفيل هو وجود زيادة في المادة الوراثية من الصبغي نفسه. قد تنتج الترفيلات عن الفصل Segregation الشاذ عند حملة الإزفاءات أو الانقلابات.

F. الغرزات Insertions: تحدث الغرزات عندما تتكسر قطعة صبغي في نقطتين وتتضمن في تكسر في جزء آخر من صبغي. يتطلب هذا ثلاثة نقاط تكسر وقد يحدث بين صبغيين أو ضمن صبغي واحد.

G. خبنات القسيم الطرفي /قرب القسيم الطرفي Telomere / Subtelomere Deletions: بسبب تعابر الصبغيات أثناء الانتصاف، تحدث خبنات صغيرة وترفيلات النواحي قرب نهايات الصبغيات بشكل متواتر نسبياً. تتواجد المراتبات قرب القسيم الطرفية بشكل متزايد (5–10٪) عند الأطفال ذوي التخلف العقلي المعتدل إلى الوخيم غير المفسر ودون ملامح شَوهية شديدة الوضوح. إن الخبنات قرب القسيم الطرفي غير المرئية بالمجهر (أصغر من 2–3 ميغا أساس MB) هي السبب الثاني الأكثر شيوعاً للتخلف العقلي بعد تثلث الصبغي 21. تضم الملامح السريرية المشاهدة عند بعض هؤلاء الأطفال تأخر النمو قبل الولادي، (مشاهد عند 40 ٪) وقصة عائلية لتخلف عقلي (عند 50٪). تضم الملامح الإضافية المشاهدة عند على الأقل 30٪ من المرضى صغر الرأس، فرط تباعد العينين، شذوذات الأنف، الأذن، أو اليد، اختفاء الخصية، والقامة القصيرة. يجب أن نهتم باستخدام FISH عبر مسابير قسيمية طرفية متعددة على صبغيات الطور التالي عند استبعاد الأسباب الأخرى لتأخر التطور.

III. شذوذات الصبغي الجنسي Sex Chromosome Anomalies:

A. متلازمة تيرنَر Turner syndrome: إنها واحدة من أكثر متلازمات أحاديات الصبغي شيوعاً عند البشر المولودين أحياء. إن الموجودات الصبغية في متلازمة تيرنر هي فقد جزء أو كل صبغي جنسي واحد. يملك نصف الأفراد المصابين45، X في لفاوياتهم، ويملك النصف الآخر ضرباً من شذوذات إحدى صبغياتهم الجنسية وقد تكون مزيقة. النمط الظاهري في متلازمة تيرنر هو أنثى تتميز بقامة قصيرة وغدد تناسلية غير نامية. يكون التواتر عند الولادة 0.4 \ 1000 (أي 1 \ 4000 أنثى مولودة حية، أو 1 \ 8000 ولادة حية) لكنها تحدث بتواتر أكبر بكثير في الإجهاضات العفوية.

الجدول 4 – 3: الخبنات الصغيرة وتظاهراتها السريرية.

الخبن	المتلازمة	التظاهرات السريرية
7q11.23	ويليامز.	وجه مدور ذو شفتين وخدين ممتلئين، طراز الساتل في القزحية، حول وتضيق أبهري فوق صمامي وتشوهات قلبية أخرى ودرجات متنوعة من التخلف العقلي، وشخصية ودودة جدا.
8q24.1-	لانجر - جيدون أو البلعومية – الأنفية. الشعرية نمطII.	شعر مبعثر، مشاش مخروطي الشكل متعدد، أعران[1] exostosis غضروفية متعددة، غضروف جناح أنف ثخين، منخران منعطفان للأعلى، نثرة[2] philtrum متبارزة ذروة أنف بصلية، أذنان ناتئتان كبيرتان, وتخلف عقلي خفيف.
11p13-	WAGR.	ورم كلوي كظراني hypernephroma (ورم ويلمس)، غياب القزحية، نقص تنسج تناسلي ذكري بدرجات مختلفة، ورم أرومي في الغدة التناسلية gonadoblastoma، وجه طويل، شقان جفنيان مائلان للأعلى، إطراق Ptosis, أنف منقاري، أذنان سيئتا الشكل منخفضتا الارتكاز, وتخلف عقلي.
15q11-13(pat)	برادر-ويلي.	نقص توتر وخيم عند الولادة, سمنة, قامة قصيرة (مستجيبة لهرمون النمو) يدان وقدمان صغيرتان, قصور غدة تناسلية, وتخلف عقلي
15q11-13(mat)	أنجلمان.	نقص توتر, شعر فاتح, نقص تنسج منتصف الوجه, فقم[3] prognathism، نوبات seizures، حركات رنحية نفضية, نوبات ضحك غير مسيطر عليها، وتخلف عقلي وخيم.
16p13-	روبنشتاين-تايبي.	صغر رأس, إطراق, أنف منقاري ذو نثرة منخفضة التوضع, إبهاما اليدين والأباخس عريضة, وتخلف عقلي.
17p11.2	سميث-ماجينيس.	قصر رأس, نقص تنسج منتصف الوجه, فقم, حسر, فلح حنكي, قامة قصيرة, مشاكل سلوكية, وتخلف عقلي.
17p13.3-	ميلر-دكر.	صغر رأس, انعدام التلافيف lissencephaly، ثخن تلافيف, جبهة ضيقة, أعضاء تناسل ظاهرة ذكرية ناقصة التنسج, تأخر نمو, نوب, وتخلف عقلي عميق.
20p12-	متلازمة ألاجيل.	قلة أقنية صفراوية مع ركود صفراوي, عيوب قلب, خاصة تضيق الشريان الرئوي, شذوذات عينية (قوس قرنية) [4] posterior embryotoxn, عيوب هيكلية مثل فقرات الفراشة, أنف طويل عريض المنتصف.
22q11.2	متلازمة دي جورج وجهية قلبية شراعية.	نقص تنسج أو لاتكون التوتة وغدد الدريقات parathyroides, نقص تنسج الأذن وقناة السمع الظاهرة, شذوذات قلبية جذعية مخروطية, فلح حنكي, قامة قصيرة, مشاكل سلوكية.

(1) نمو حميد للعظم ينتأ إلى خارج سطح العظم.
(2) ميزابة عمودية في القسم الناصف من الشفة العلوية.
(3) نتوء شاذ للفك السفلي.
(4) شذوذ نمائي ناجم عن خلل تخلق مشتقات العرف العصبي في القزحية والقرنية.

يملك 5–10٪ من أفراد متلازمة تيرنر بعضاً من الصبغي Y في كل أو بعض الخلايا. قد يملك هؤلاء الأفراد بعض التذكير وهم في اختطار تطور الورم الأرومي بالغدة التناسلية gonadoblastoma. يجب إجراء تقصي دقيق عن مادة الصبغي Y عند أي فرد لديه متلازمة تيرنر لم يوجد عندهم مادة صبغي X إضافية (بالإضافة إلى الصبغي X السوي).

B. متلازمة كلاينفلتر Klinefelter Syndrome: لدى هؤلاء الأفراد نمط نووي ذكري ذو صبغي X زائد، 47، XXY ويكون النمط الظاهري ذكرياً. يكون الأفراد المصابون بمتلازمة كلاينفلتر طويلين نسبياً عادة، وقد يملكون تثدي الرجل وقد يتأخر تطور الجنس الثانوي، ويكونون عادة فاقدي النطف azoospermic وصغيري الخصى، وعقيمين. تحدث العديد من المتلازمات الأخرى التي تتواجد فيها صبغيات X زائدة مثل (47 XXX, 48XXYX، 49XXXXX، XXXY ,48 و 49، XXXXY). غالباً ما يكون هؤلاء الأفراد مزيقين mosaic مع خطين خلويين سوي وشاذ (47,XXY/ 46, XX). يزداد في كل هذه المتلازمات، عدد الشذوذات مع عدد الصبغيات X وهي نوعية لكل متلازمة. يوجد أيضاً شذوذات الصبغي Y والشذوذ الأكثر شيوعاً هو الذكر XYY.

C. الذكر 47, XYY: قدر تواتر الذكور XYY ب 1 \ 1000 من الولادات الحية. لأن الذكور XYY لا يملكون أي شذوذ نمطي ظاهري يلفت الانتباه، فقد قدر هذا التواتر من ترصدات الولدان. يقال عن الذكور XYY إنهم طويلون وقد يملكون بعض المشاكل السلوكية.

الجدول 4 – 4: التوسع الأليلي.

الجين	الموضع	سوي	قبل الطفرة	مصاب	تأثير الوالد الأصل
داء هنتنكتون.	4p16.3	11 –24 مكررة.	30 –38	42–82	يزيد النقل الذكري عادة المكررة.
الحثل العضلي التأتري.	19q13.3	5 –37 مكررة.	37 –50	> 50	قد ينقص الذكر المكررة. تزيد الأنثى عدة المكررة.
X الهش.	X27.3	6 –54 مكررة.	52–200	> 200	الذكر ثابت. قد تزيد الأنثى المكررة بوضوح.

IV. المواضع الهشة Fragile Sites:

تعرف المواضع الهشة كنواحي صبغيات تبدي ميلاً للانفصال, والإنكسار, والتوهّن تحت ظروف نمو خاصة. تم التعرف على الكثير من المواضع الهشة.

متلازمة X الهش Fragile X Syndrome: يتوضع الموضع الهش على الذراع الطويل القاصي للصبغي X في Xq27.3 ويترافق مع متلازمة X الهش وهي شكل التخلف العقلي الوروث الأكثر شيوعاً عند الذكور. يصبح هذا الموضع الهش (FRAXA) مرئياً في دراسات الصبغيات فقط عندما تحرض بطرائق زرع نوعية؛ لا تظهر دراسات الطور التالي النظامية هذا الموضع الهش. قد لا يكون دائماً الموضع الهش مرئياً حتى مع محضرات الصبغيات الملائمة. يتم تشخيص الصبغي الهش من خلال دراسات الدنا, والتي تظهر قطعة دنا متوسعة في الناحية Xq27.3. يعكس طول القطعة المتوسعة عدد مكررات النوكليوتيد الثلاثية. هناك نوعان آخران من المواضع الهشة على الصبغي X (FRAXE وFRAXF) والمترافقة أيضاً مع تخلف عقلي وتوسع أليلي. إن المظاهر السريرية الرئيسية لمتلازمة X الهش عند الذكور المصابين هي تخلف عقلي؛ كبر خصيتين، حجم كبير, ملامح وجهية مميزة تشمل الوجه الطويل، الفك المتبارز, الأذنان الناتئتان الكبيرتان، السلوك والكلام نمطيان(*) stereotyped. تبدي الإناث المصابات بـ X الهش درجات متنوعة من التخلف العقلي؛ لكنه هو سبب أقل شيوعاً للتخلف العقلي عند الإناث.

إن وراثة X الهش مختلفة عن طرز وراثة الجين المفرد المعتادة. تشتمل على منطقة جين ذات المكررة CGG/CGG (ثلاثيات مكررة). هناك أصناف مميزة من تغير الدنا تحدث في الموضع الهش (سوي, حتى 50 مكررة, قبل الطفرة, 52 –200 مكررة, أعراضي, 200 –2000 مكررة أو أكثر). يقال عن الشخص الذي يحمل زيادة صغيرة من مكررات النوكليوتيد الثلاثية دون شذوذات نمطية ظاهرية إنه حامل لما قبل الطفرة. عندما تكون موروثة, تكون قبل الطفرة هذه غير ثابتة وقد تتوسع عبر أجيال

(*) تكرار ثابت لأفعال وأقوال لا معنى لها.

قليلة, يزداد حجمها تدريجياً عندما تنقل عبر الإناث لكنها تبقى عادة بنفس الحجم عندما تنقل عبر الذكور. عندما تنقل الطفرة من خلال الأنثى ويزداد حجمها، قد يصبح الحجم (عادة 600 –3000 زوجاً قاعديا) والذي هو مهم سريرياً ويؤدي إلى نمط ظاهري نموذجي لمتلازمة X هش وتخلف عقلي.

يشير التوسع الأليلي إلى تبدل حجم تسلسل الدنا، ويتعارض هذا مع وظيفة الجين. يبدأ التوسع كزيادة صغيرة في عدد نسخ ثلاثيات النوكليوتيدالمكررة، إن عدد النسخ غير ثابت وقد يؤدي إلى حجوم مختلفة في مختلف الخلايا أو النسج. قد يزداد حجم عدد المكررات من جيل لجيل تال (لكن قد ينقص الحجم). يعني تغير حجم قطعة الدنا بين الأجيال أو في النسج أن نموذج الطفرة هذا مختلف عن الطفرات الكلاسيكية والتي يحدث فيها عادة تغير في تسلسل الدنا مرة واحدة ومن ثم تمر من جيل لجيل. تضم الاضطرابات الأخرى المترافقة مع التوسع الأليلي الحثل العضلي التوتري (مع مكررات CTG), داء هنتنكتون (مع مكررات CAG), الضمور العضلي البصلي الشوكي (مع مكررات CAG), الرنح المخيخي الشوكي النمط 1، 2، و3 SCA1، SCA2، وSCA3 وجميعها مع (مكررات CAG)، والضمور اللويسياني الشاحب - الحمراوي المسنن (مع مكررات CAG).

يبدو أن عدد النسخ المشاهد في الاضطرابات المترافقة مع التوسع الأليلي هو الذي يحدد عمر البدء ووخامة المرض (جدول 4 – 4). مثال، من المعروف أن الشكل الولادي للحثل العضلي التوتري يحدث مع العدد الأكبر للمكررة لكن فقط عندما تنقله الأم. في داء هنتنكتون، يكون الشكل الشبابي للمرض مترافقاً مع العدد الأكبر للمكررة ويحدث بشكل رئيسي عند وراثته من الأب.

V. متلازمات انكسار الصبغي Chromosomal Breakage Syndromes:

يوجد عدد من الاضطرابات المتنحية التي تترافق مع انكسار أو مراتبة الصبغيات أو كلاهما. قد تكون الكسور عفوية، أو يمكن تحريضها عبر ضرب من العوامل البيئية وتكتشف من خلال طرائق مخبرية. تتواجد كسور شق الصبغي في فقر دم فنكوني، ومتلازمة نيمجن، ومتلازمة بَلوم، ومتلازمة ويرنر. ذكرت كسور ومراتبات غير

العشوائية للصبغيات 7 و14 في رنح - توسع االشعيريات. تستخدم دراسة وراثية خلوية نوعية، تبادل شقي الصبغي المتآخيين sister chromatid exchange في بعض هذه الاضطرابات من أجل التعرف على الحامل والتشخيص قبل الولادة. تملك هذه الاضطرابات أنماطاً ظاهرية نوعية، لكن قصور النمو، والتشوهات, والملامح الشوهية الأخرى المشاهدة في هذه الحالات لم تعز بشكل مباشر لكسور الصبغيات.

VI. التزيق Mosaicism:

التزيق هو المصطلح المستخدم لوصف فرد عنده خطان خلويان مختلفان مشتقان من زيجوت (بيضة مخصبة) واحدة. تظهر دراسات النسيج المشيمي من الاعتيان الزغابي المشيمائي chorionic villous sampling CVS أن على الأقل 2٪ من كل الحمول تكون مزيقة في حال إجراء الدراسات الصبغية في الأسبوع الحملي العاشر أو قبله. بالمقارنة مع تثلثات الصبغي الكاملة والتي هي عادة غير عيوشة باستثناء 13، 18، و21، قد يسمح تطور خط خلوي طبيعي في حمل مثلث صبغياً لصبغيات أخرى بالاستمرار إلى نهايته وبأن يكون عيوشاً. إذا تطور خط خلوي طبيعي فقد يسمح للجنين بالبقاء حياً، وحتى أنه يمكن أن يفقد الخط الخلوي المثلث صبغياً الأصلي. توجد الخلايا ثنائية الصبغي الطبيعية في مشيمة الرضع المولودين أحياء والذين لديهم تثلثات الصبغيات 13 و18.

يشير تزيق الخط الانتاشي إلى وجود تزيق في الخلايا الانتاشية الموجودة في الغدة التناسلية gonad. من الممكن الشك بهذا النموذج من التزيق في حالات يتواجد فيها أكثر من نسل واحد مصاب بنفس الشذوذ الوراثي (تورث عادة كاضطراب صبغي أو صبغي جسدي سائد) من والدين أسوياء نمطياً ظاهرياً. إذا وجد تزيق خط انتاشي يزداد اختطار رجعة طفل مصاب. اعتمادا على النقطة التي عندها ينشأ الخط الخلوي الجديد أثناء التخلق المبكر للمضغة, فقد يملك الفرد المصاب ضرباً من التظاهرات السريرية. قد يظهر التزيق في بعض النسج وليس في أخرى مانحاً الفرد المصاب توزع شذوذات لطخي أو غير متناظر. يجب إجراء الدراسات الوراثية الخلوية للأرومات الليفية إذا شك بالتزيق لأن خلايا لمفاويات الدم قد لاتتحمل بعض تثلثات الصبغيات، الخبنات، أو المراتبات الصبغية، وهكذا سوف يكون وجود دراسات لمفاوية سوية مضللاً.

A. متلازمة كيليان- باليستر Pallister-Killian Syndrome: يتميز هذا الاضطراب بوجه خشن، شذوذات جلد صباغية، حاصة موضعة، فتوق حجابية، شذوذات وعائية قلبية، حلمات زائدة، وتخلف عقلي عميق. تنجم المتلازمة عن تزيق في الصبغي المتساوي الذراعين isochromosome 12p. يمنح وجود الصبغي المتساوي الذراعين في الخلايا المصابة أربع نسخ من 12p. يفضل زرع الصبغي المتساوي الذراعين من الأرومات الليفية ونادراً ما يوجد في اللمفاويات. تعكس الشذوذات المشاهدة عند الأفراد المصابين على الأرجح ظهور خلايا شاذة أثناء تخلق المضغة المبكر.

B. نقص الملانين لإيتوHypomelanosis of Ito: يتميز هذا الكيان بدوّرات( ) whorls[*] ناقصة الانصباغ بقعية أحادية أو ثنائية الجانب، أتلام( ) streaks، ولُطخات. قد تظهر أيضاً شذوذات عينية، وفي الجهاز الهيكلي العضلي، وفي الجهاز العصبي المركزي. يبدو أن لدى مرضى نقص الملانين لإيتو خطان خلويان متميزان جينياً. تكتنف الشذوذات الصبغية المزيقة التي شوهدت كلاً من الصبغيات الجسدية والجنسية وأظهرت في حوالي 50٪ من الحالات. قد لا يكون التزيق مرئياً في دراسات الصبغيات المجراة على الدم وإنما تتواجد على الأرجح عندما يحصل على دراسات الصبغيات من الأرومات الليفية من الجلد. قد لا تنجم أحياناً الخطوط الخلوية المتميزة عن شذوذات صبغية يمكن مشاهدتها وإنما تنجم عن طفرات جينية مفردة أو آليات أخرى.

VII. الشذوذات الوراثية الخلوية المكتسبة:

Acquired Cytogenetic Abnormalities:

تشاهد تغيرات صبغية في معظم السرطانات. يعتقد أن التبدل الصبغي يؤثر على الجينات المحرضة على السرطان والكابتة للسرطان. يشاهد في النسيج السرطاني خسارة، كسب، وإزفاءات صبغية والتي يبدو أنها تبدل وظيفة الجينات المرتبطة بالسرطان. قد تكون مراتبات معينة مفيدة بالتنبؤ وبالإيحاء بالعلاج الأكثر نجاعة.

( ) دوران أو تعرج.

( ) خطوط.

ثنائي الصبغي أحادي الوالد UNIPARENTAL DISOMY :

يستخدم مصطلح ثنائي الصبغي أحادي الوالد UPD عندما يورث كلا صبغيي الزوج الصبغي عند شخص ذي عدد صبغيات طبيعي من والد واحد فقط. يعني ثنائي الصبغي الإسويisodisomy أحادي الوالد أن الصبغيين مثيلان وبينما يعني ثنائي الصبغي الغيري heterodisomy أحادي الوالد أن الصبغيين هما عضوان مختلفان لزوج وُرث كلاهما من والد واحد. قد تتنوع النتيجة النمطية الظاهرية لـ UPD وفقاً للصبغي المحدد المصاب، الوالد الذي ساهم بالصبغيات وفيما إذا كان ثنائي صبغي إسوي أو غيري. شوهدت ثلاثة أنماط للتأثيرات النمطية الظاهرية في UPD: (1) تلك المتعلقة بالجينات المختومة imprinted (انظر لاحقاً)، أي غياب الجين الذي يعبر عنه فقط عندما يورث من والد من جنس محدد، (2) تلك المتعلقة بالاضطرابات الصبغية الجسدية المتنحية و(3) تلك المتعلقة بتزيق منتج لاختلال صيغة صبغية أثاري Vestigial.

في ثنائي الصبغي الإسوي أحادي الوالد يكون كلا الصبغيين في الزوج مثيلان، وكعاقبة لذلك، تكون الجينات على كلا الصبغيين مثيلة أيضاً. يصبح هذا مهماً بشكل خاص عندما يكون الوالد حاملاً لاضطراب صبغي جسدي متنحي. إذا كان لدى نسل والد حامل لثنائي صبغي أحادي الوالد مع ثنائي صبغي إسوي من أجل صبغي يحمل جيناً شاذاً، فسوف يظهر الجين الشاذ على نسختين وسوف يكون النمط الظاهري هو ذلك الذي للاضطراب الصبغي الجسدي المتنحي. بكلمات أخرى، يملك الطفل اضطراباً متنحياً صبغياً جسدياً عندما يكون والد واحد فقط عملياً حاملاً لذلك الاضطراب المتنحي. يقدر أن كل الكائنات البشرية تحمل من خمسة لثمانية جينات صبغية جسدية متنحية شاذة. حدثت الاضطرابات المتنحية الصبغية الجسدية: الحثل العضلي الشوكي, التليف الكيسي, نقص تنسج الشعر- الغضروف, التالاسيميات ألفا وبيتا ومتلازمة بلوم بسبب ثنائي الصبغي أحادي الوالد. يجب أن نضع في ذهننا احتمال ثنائي الصبغي أحادي الوالد أيضاً عندما يكون الفرد مصاباً بأكثر من اضطراب

متنحي لأنه يمكن للجينات الشاذة من أجل كلا الاضطرابين أن تكون محمولة على نفس الصبغي ثنائي الصبغي الإسوي. إن ثنائي الصبغي الإسوي أحادي الوالد هو سبب نادر جداً للاضطرابات الموروثة بشكل متنحٍ.

يترافق ثنائي الصبغي أحادي الوالد الأمومي الذي يكتنف الصبغيات 2، 7، 14، و15 وثنائي الصبغي أحادي الوالد الأبوي الذي يكتنف الصبغيات 6، 11، 15، و20 يترافق مع شذوذات نمطية ظاهرية في النمو والسلوك. مثال, يترافق UPD 7 الأمومي مع نمط ظاهري شبيه بالنمط الظاهري لمتلازمة روسل- سلفر ذي النمو المتأخر داخل الرحم. قد تتعلق هذه التأثيرات النمطية الظاهرية بالختم imprinting (انظر لاحقاً).

يشاهد UPDمن أجل الصبغي 15 في بعض حالات متلازمة برادر-ويلي ومتلازمة أنجلمان. في متلازمة برادر-ويلي، حوالي 60 % من الحالات لديها UPD أمومي (أي فقد الصبغي 15 الأبوي). في حوالي 5٪ من أفراد متلازمة أنجلمان، يشاهد UPD أبوي للصبغي15 (أي فقد الصبغي 15 الأمومي). يعتقد أن النمط الظاهري لكلا متلازمتي برادر- ويلي وأنجلمان في حالات UPD ينجم عن غياب المساهمة الوظيفية للصبغي 15 لوالد معين. توحي هذه الموجودات بوجود اختلافات في وظيفة بعض نواحي الصبغي 15 اعتماداً على فيما إذا كان موروثاً من الأم أو الأب.

ينشأ على الأرجح ثنائي الصبغي أحادي الوالد بسبب حمل بدأ كتثلث صبغي، ومعظم تثلثات الصبغي مميتة ويبقى الجنين حياً فقط إذا خسر خط خلوي واحداً من الصبغيات الزائدة وأصبح ثنائي الصبغي. في ثلث المرات يكون الخط الخلوي الثنائي أحادي الوالد. عادة يفوق نمو الخط الخلوي العيوش نمو الخط الخلوي مثلث الصبغي. إذا وجد تثلث صبغي مزيق في التشخيص قبل الولادة، فيجب الاهتمام بتحديد فيما إذا نتج ثنائي صبغي أحادي الوالد وفيما إذا كان الصبغي المصاب واحداً من ثنائيات الصبغي المعروف ترافقها مع شذوذات نمطية ظاهرية.

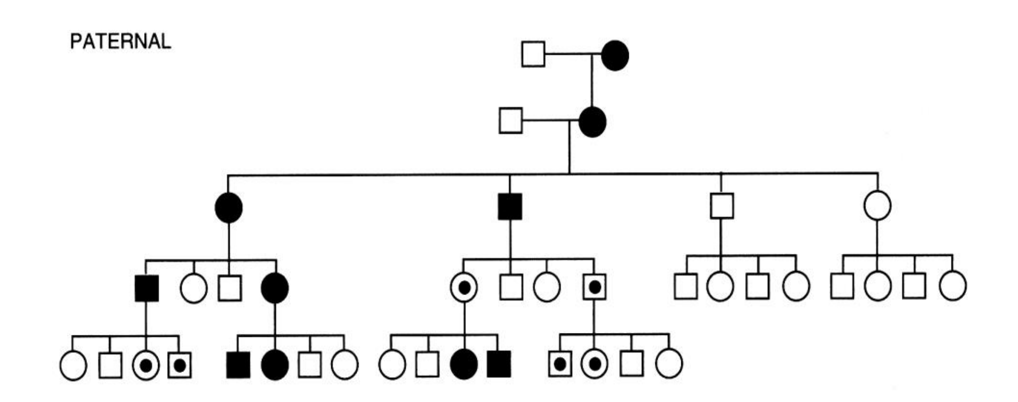
يجب دائماً الانتباه إلى أن بعض الخلايا الثمالية والتي هي مثلثة الصبغي سوف تظهر في بعض النسج، مؤدية إلى تشوهات أو خلل وظيفي. قد يكون وجود كداسات Aggregates الخلايا مثلثة الصبغي مسؤولة عن طيف الشذوذات المشاهد عند الأفراد ذوي UPD.

الختم (البصمة) IMPRINTING:

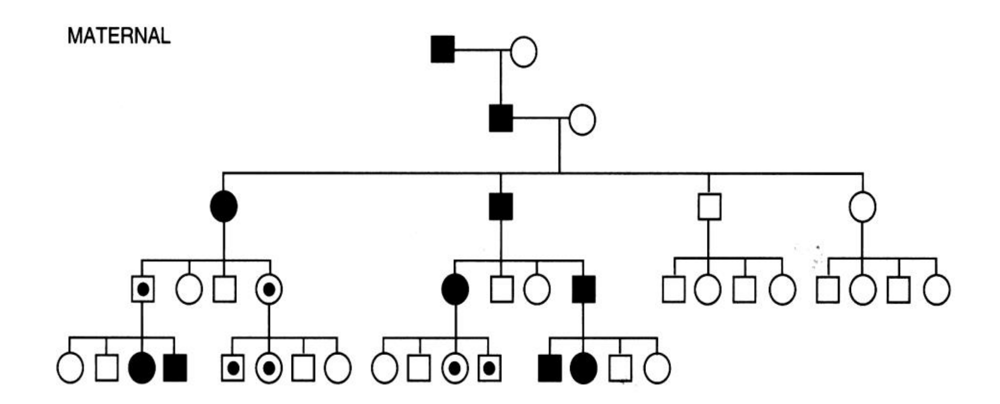
يشير الختم المجيني إلى الملاحظة أن التعبيرعن النمط الظاهري يعتمد على الوالد المنشأ من أجل بعض الجينات وقطع الصبغيات. يعتمد التعبير عن المادة الوراثية على جنس الوالد الذي كانت قد اشتقت منه. يشتبه بالختم المجيني على أساس شجرة النسب (شكل 4 – 7 و4 –8) ذات الانتقال غير العادي. يحدث الختم على الأرجح في العديد من الأجزاء المختلفة من المجين البشري لكن يعتقد أنه مهم بشكل خاص في تعبير الجين المتعلق بالتنامي، والنمو، والسرطان، والتطور، والسلوك.

لوحظ الختم عند البشر من خلال الاختلافات النمطية الظاهرية المشاهدة في متلازمات برادر-ويلي وأنجلمان التي تترافق مع خبن وثنائي الصبغي أحادي الوالد لنفس الناحية من الصبغي 15. وهكذا في ثنائي الصبغي الأمومي أحادي الوالد يوجد أيضاً غياب القطعة الأبوية من الصبغي 15 مؤدياً أيضاً إلى متلازمة برادر-ويلي. عندما يحدث الخبن في متلازمة برادر-ويلي فإنه يكون دائماً مشتقاً من الصبغي 15 الأبوي، موحياً بأن النمط الظاهري لمتلازمة برادر- ويلي ينجم عن غياب المعلومات الوراثية المشتقة من الأب والمحمولة على تلك القطعة من الصبغي 15. بالمقابل، عندما يوجد صبغي 15 مخبون في متلازمة أنجلمان، يكون الصبغي المخبون دائماً من منشأ أمومي ويكون UPI دائماً أبوياً، أي أن هناك غياب

للمعلومات الأمومية. من المرجح أن يكون العديد من الاضطرابات الأخرى ذوات هذا النمط من تأثير الوالد المنشأ.



الشكل 4 –7: في شجرات النسب التي توحي بختم أبوي، تحدث التأثيرات النمطية الظاهرية فقط عندما ينتقل الجين من الأم وليس عندما ينتقل من الأب. يوجد أعداد متساوية من الذكور والإناث المصابين وغير المصابين نمطياً ظاهرياً في كل جيل. يعطي الناقل غير المتظاهر دلالة على جنس الوالد الذي مرر المعلومات الجينية المعبر عنها ؛ بكلمات أخرى، يوجد في الختم الأبوي أفراد إناث غير متظاهرات "متجاوزات".



الشكل **4 – 8**: في الشجرات الموحية بالختم الأمومي، تحدث تأثيرات نمطية ظاهرية فقط عندما ينتقل الجين من الأب وليس من الأم. هناك أعداد متساوية من الذكور والإناث المصابين وغير المصابين نمطياً ظاهرياً في كل جيل. يعطي الناقل غير المتظاهر دلالة على جنس الوالد الذي مرر المعلومات الجينية المعبر عنها، بكلمات أخرى، يوجد في الختم الأمومي أفراد ذكور غير متظاهرين متجاوزون.

- الفصل 5 -

المعالجة الجينية

Gene Therapy

تعرف المعالجة الجينية على أنها إدخال حموض نووية داخل نسيج للوقاية من، أو تثبيط، أو عكس الأحداث المرضية. كانت المعالجة الجينية في البداية تؤخذ بعين الاعتبار لمعالجة الاضطرابات الوحيدة الجين. يجب أن يؤخذ الدنا بعين الاعتبار أيضاً لمعالجة كلا الاضطرابين الوراثي والمكتسب. إن المعالجة الجينية محصورة عادة بمعالجة الخلية الجسدية فالتحوير الوراثي للخلايا الانتاشية البشرية غير مقبول حالياً.

أجريت معظم التجارب السريرية الحالية على الكهول القادرين على إعطاء القبول المستنير للإجراءات التجريبية. قد تشمل الاستثناءات الأمراض المهددة للحياة عند الأطفال والذين لا يتوفر لهم معالجة بديلة. لكن، عندما يصبح الأمان والنجاح ظاهرين، من المرجح أن تؤثر المعالجة الجينية في الوقاية من المرض. حالياً، يوجد فقط فائدة علاجية لا لبس فيها ومقبولة عند المرضى المعالجين من العوز المناعي المختلط الوخيم المرتبط بالجنس SCID.

استراتيجيات نقل الجين GENE TRANSFER STRATEGIES:

تشتمل معظم المعالجات الجينية على نقل الدنا إلى داخل النسج المستهدفة لإضافة تعبير جيني خارجي المنشأ والذي يرمز لبروتين مفقود بسبب طفرة جينية أو يزود ببروتين جديد ذي تأثير دوائي مرغوب. في هذه الحالة، لا يكون الجين الخارجي المنشأ والمسمى الجين المنقول( ) transgene*، موضعاً في الموضع الصبغي الطبيعي في المجين البشري. لكن، بإضافة المعززات الملائمة أو العناصر المنظمة، يمكن للجين المضاف أن يعبر عنه في الخلايا المستهدفة. تضم المشاكل الجينية: بلوغ الجين المنقول مستويات علاجية داخل أنماط الخلايا الملائمة، التحكم بالتعبير الجيني، التفاعلات المناعية للناقل أو المنتج الجيني، واختطار تولد التطفير الإقحامي insertional mutagenesis. في بعض الاضطرابات المكتسبة (مثل السرطان أو العدوى الحادة) يكون تعبير الجين المنقول قصير الأمد مرغوباً؛ ومن أجل معظم الأمراض الوراثية يكون التحوير الجيني مدى الحياة مطلوباً.

يشتمل النمط الثاني من العلاج الجيني على غرز حمض نووي في صيغة بدلاً من غرزه نفسه عشوائياً داخل دنا الخلية, سوف يصحح عملياً الطفرة في الدنا الصبغوي راداً الجين المعطل إلى جين وظيفي أو محولاً جيناً شاذاً وظيفياً إلى طبيعي. رغم أن هناك فوائد جذابة لتصحيح طفرة وليس إضافة دنا خارجي المنشأ والذي يملك نظرياً

(*) الجين الذي ضُفر داخل طاق دنا.

تأثيرات جانبية غير مرغوب بها، فسيكون من الصعوبة بمكان استخدام تكنولوجيا تصحيح الجين لعلاج الأمراض حيث يوجد مئات من الطفرات التي تسبب المرض النمطي الظاهري نفسه. إن هذا العلاج محصور بمعالجة الاضطرابات الوحيدة الجين.

بسبب النجاعة السريرية لإعاضة الإنزيم من أجل اضطرابات مثل داء غوشر، فقد لا يكون واضحاً ما هي الفائدة من انتاج بروتين علاجي داخل الجسم بالمقارنة مع العلاج البروتيني الخارجي المنشأ. في بعض الحالات, من غير الممكن استهداف بروتينات خارجية المنشأ إلى النسيج الصحيح أو الموضع داخل الخلية المطلوب للوظيفة. إن انتاج البروتين العلاجي داخل النسيجي قد يعطي تركيزاً موضعياً أعلى كثيراً وقد يجنب السمية الجهازية المشتقة من إدخال البروتين زرقاً. من الصعب بلوغ مستوى علاجي ثابت لمعظم البروتينات عندما تدخل من الخارج. ينتج نقل الجين مستويات بنيوية وهكذا مستويات بحالة - ثابتة للبروتين المرغوب.

يمكن للعلاج الجيني أن يجرى خارج الحي أو داخل الحي. في العلاج الجيني خارج الحي تنزع الخلايا المستهدفة، تُتداوَل manipulated جينياً في المختبر ومن ثم يعاد إدخالها للمريض. ليس هذا الخلاف بين العلاج الجيني وزرع العضو (الكبد في فرط شحم الدم) أو زرع الخلية (نقي العظم في أدواء الجسيمات الحالة lysosomal) باستثناء أنه يستخدم خلايا ذاتية المنشأautologous والتي هي أقل احتمالاً لأن تكون مستمنعة immunogenic أومفقودة بسبب الرفض. حتى ولو أنه يمكن ملائمة هذا الأسلوب بسهولة مع بعض أنماط الخلايا بما فيها الخلايا المشتقة من نقي العظم أو الأرومات الليفية، فإن إنجازه أقل عملياً في معظم النسج الأخرى. إن هدف العلاج الجيني داخل الحي هو إيصال الناقل والجين من خلال التسريب الوريدي أو الإدخال الفموي أو التنفسي. يمكن للناقل عندئذ أن يؤوي إلى الأعضاء المستهدفة الملائمة مع تبعثر أصغري إلى النسج غير الضرورية. تضم الحماية الأكثر استخدام تسلسلات منظمة مرتكزة على الجين مما يسمح فقط بانتساخ الجين المنقول في النسيج المستهدف.

يعتبر مهماً اختطار الاستجابات المناعية الخلطية ضد منتج الجين المنقول الموافق و/ أو الاستجابات المناعية الخلوية الموجهة ضد الخلايا المحورة جينياً. يسبب هذا مشكلة، خاصة عند الأفراد ذوي الاضطرابات الوراثية الذين لم يتعرضوا أبداً للبروتين الطبيعي (خبنات جينية). تجعل التفاوتات الجينية متعددة الأشكال عند البشر من المرجح أن تكون الاستجابات للتجارب العلاجية الجينية أكثر تغيراً عند البشر منه عند الحيوانات المتزوجة زواج أقارب inbred. إن الاختبار قبل السريري عند الحيوان مطلوب قبل المضي إلى التجارب عند البشر لكن يجب أخذ حدود الاختبار الحيواني بعين الاعتبار.

النواقل- سواغات نقل الجين:

VECTORS – THE VEHICLES OF GENE TRANSFER:

تكون النواقل الناقلة للجين إما فيروسية أو لافيروسية (الجدول 5 –1). إن الفيروسات سواغات ناجعة لنقل المعلومات الجينية داخل خلايا الأثوياء. يخدم الغلاف الفيروسي كحامل فيزيائي للتسلسلات الجينية لنقلها داخل الخلية المستهدفة انظر

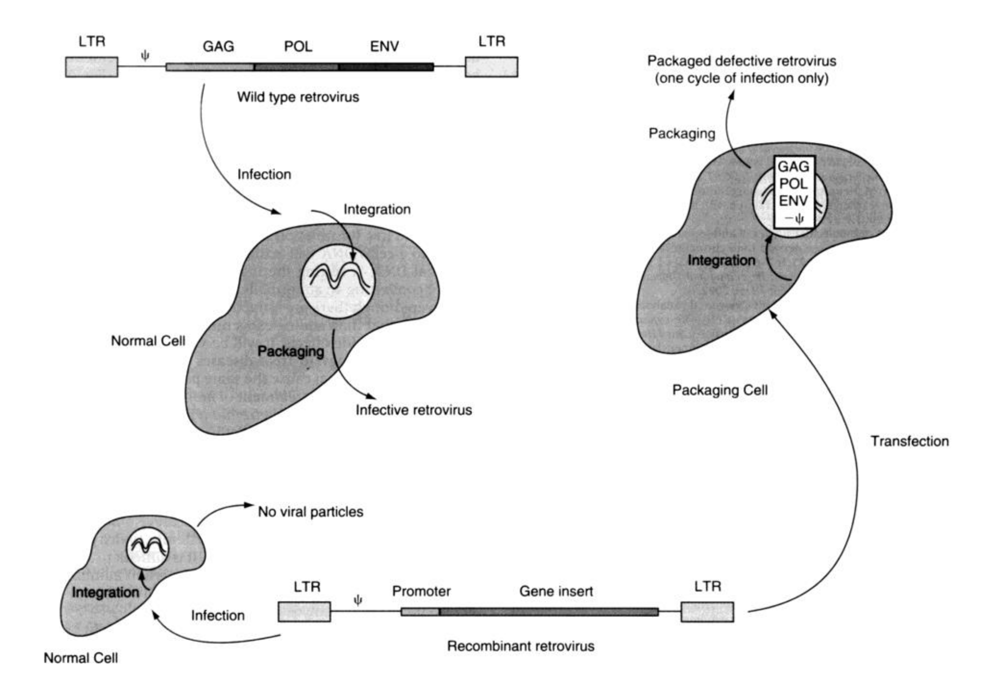
(الشكل 5–1). لا يمكن لدنا الناقل أن ينتسخ في غياب الجينات الفيروسية ويصنع جزيئات فيروسية جديدة. تحتوي البنية الجينية للعديد من النواقل على دنا فيروسي فقط في نهايتيه والذي لا يرمز جينات فيروسية انظر (الشكل 5–1). إن النهايات البنيوية للناقل الفيروسي هي إشارات تعرف من أجل حشو دنا الناقل داخل جسيمات الفيريون Virion المحفظ. عند استخدام الفيروس كناقل، من المهم أخذ اعتبارات السلامة المتعلقة بالانتاج غير المرغوب فيه للفيروس من النمط البري الملوِّث (المسبب للداء).

الجدول 5-1: صفات عوامل التعداء* Trensfection.

عامل التعداء	الخلية المستهدفة	الدمج الصبغي	الاستمناع	قدرة حمل DNA بـ Kb
DNA معرّى:	عضل هيكلي، غدة درقية، بعض أنماط الأورام، خلايا الكبد، الجلد، خلايا العضل القلبي.	لا	لا	10 <
الفيروس القهقري:	الخلايا الانقسامية.	نعم.	منخفض.	9
الفيروس الغدي:	الخلايا الانقسامية وغير الانقسامية.	لا، يصبوغ** Episome.	مرتفع في الجيل الأول.	38
				8
			منخفض عند الفئران.	27
الفيروسة البطيئة: Lentivirus	الخلايا الانقسامية وغير الانقسامية.	نعم.	منخفض.	8 >
الفيروس المرتبط بالفيروس الغدي:	العديد من الخلايا.	نادر.	منخفض.	5 >
فيروس الحلأ البسيط:	عصبونات العقد الحسية.	خارج الصبغي.	منخفض.	25
الجسيم الشحمي:	العديد من الخلايا.	يصبوغ.	منخفض.	10 <
بروتين/ ببتيد:	العديد من الخلايا.	يصبوغ.	متنوع.	10 <

* عدوى صنعية في المختبر.

** تتوضع على الصبغي دون أن تندمج معه.



الشكل**5 – 1**: دورة حياة وتنظيم النمط البري ومجينات الفيروس القهقري المأشوب **recombinant retrovirus**. ترتبط الفيروسات القهقرية إلى مستقبلات خلوية نوعية على سطح الخلية المستهدفة وتستبطن من خلال التقام خلوي متواسط بالمستقبلة. بعد الدخول، ينزع مجين الرنا الفيروسي القهقري من غلالة قفيصته **Capsid coat** وينتسخ عكسياً من خلال المنتسخة العكسية الفيروسية إلى دنا الذي ينقل إلى النواة، حيث يحدث الاندماج ضمن مجين الثوي. في فيروس النمط البري، تكتمل دورة الحياة بتركيب البروتينات الفيروسية والرنا من قبل الخلية الثوي، حاشية **Packaging** الجزيء الفيروسي القهقري المتحرر عبر التبرعم من سطح الخلية. إن الفيروسات المأشوبة الحاوية على الجين العلاجي أو على الدنا التتميمي **cDNA** هي تنسخ غير مؤهل **Incompetent**، يأخذ الغرز **insert** مكان الجينات الفيروسية **GAG**، **POL**، و**ENV**. تنتج خطوط "الحشو" هذه المنتجات الجينية الفيروسية القهقرية في الزجاج، سامحة بتمحفظ **Encapsulation** الفيروس وانتاج الفيريونات المعدية. يحوي الفيروس

المأشوب "المحشو" نسخة رنا من الغرز الجيني العلاجي الذي يمكن أن يستخدم لإعداء الخلايا المستهدفة.

هناك جهد كبير لتطوير وسائل لإيصال Deliver جزيئات الدنا بغياب الفيروسات. يشمل ذلك الدنا المعرى والصيغ الكيماوية المعقدة المقترنة بالدنا (انظر الجدول 5-1). إن التحديد الهام هو القدرة على النقل الآمن للجينات داخل العضو المعين مع فعالية علاجية تؤدي إلى تعبير مستقر للجين. بشكل عام، يبدو أن النواقل الفيروسية توفر وعداً قريباً أكثر من أجل الفعالية، رغم أن العديد من النواقل المستقبلية سوف تكون على الأرجح لا فيروسية.

إن النواقل المعتمدة على الفيروسات القهقرية retroviral هي الناقل المستخدم الأكثر شيوعاً. إن نمط الناقل الفيروسي القهقري المستخدم سريرياً يعتمد على فيروس قهقري لفأر مولونيMoloney. خُبن من هذه النواقل جميع جيناتها الفيروسية وهي تملك سجلاً آمناً طويلاً نسبياً. لانتاج الناقل، استخدم حشو أو ضم الخطوط الخلوية المحورة بشكل دائم بكل الجينات الفيروسية المطلوبة من أجل التنسخ وحشو مجين الناقل (انظر الشكل 5 –1). تُجانح(*) flanked تسلسلات الناقل التي تحوي الجين العلاجي بتسلسل فيروسي بنياني وإشارة الحشو أو الضم packaging signal ؛ تُجانح تسلسل مطلوب لحشو دنا الناقل داخل الفيريون عليبة cassette تعبير الجين. في هذا الأسلوب، تكون تسلسلات الناقل التي ترمز الجين العلاجي محل الاهتمام هي فقط المنضمة داخل الفيريون. عندما يُعرّض للخلايا المستهدفة، يتم تنبيغ(†) transduction مجين الناقل الحاوي فقط على الجين العلاجي ودون جينات فيروسية داخل الخلايا. تدمج Integrate النواقل الفيروسية القهقرية جيناتها العلاجية داخل صبغيات الخلايا المستهدفة ويؤدي هذا إلى نقل ثابت للجين طالما بقيت الخلية المحورة أو طلائعها حية. يوفر هذا فائدة من أجل الأمراض الوراثية التي يكون فيها التعبير عن الجين مطلوباً مدى الحياة. حتى ولو ملكت هذه النواقل سجلاً طويلاً

(*) تحاط.

(†) طريقة تأشيب جيني في الجراثيم، يتم فيها نقل DNA من جرثومة منحلة إلى جرثومة أخرى عبر ناقل فيروسي مما يؤدي إلى تبدل البنية الجينية للكائن الحي الثاني.

آمناً في التجارب الحيوانية والبشرية فإن الهم مع أي ناقل، يملك كموناً للاندماج هو, التطفير الإقحامي المسبب لتعطيل أو لفرط نشاط جين خلوي لا علاقة له والذي قد يكون سبباً في تكون السرطان. يُنبِّغ transduct هذا الناقل فقط الخلايا النشيطة الانقسام. في أي وقت، تكون معظم الخلايا في نسيج ما غير انقسامية وما لم يستخدم منبه لتعزيز انقسام الخلوية فإن كفاءات نقل الجين تكون منخفضة. إن معظم البروتوكولات السريرية المعتمدة على نقل الجين المعتمد على الفيروس القهقري هي معتمدة على الدراسات خارج الحي التي تتداول فيها خلايا المريض المزروعة (نقي العظم) في المختبر لكي تخضع لدورة خلوية. يوجد نواقل أحدث تعتمد على الفيروس القهقري المشتقة من الفيروسة البطيئة lentiviruses مثل VIII الذي يملك الفائدة المحتملة لتنبيغ بعض أنماط الخلايا غير الانقسامية بشكل فعال. تتعلق الهموم مع أي ناقل فيروسي بتراكب التسلسلات مع فيروسات النمط البري والذي قد يؤدي إلى حوادث تأشيب تسبب تكون فيروس نمط بري أو فيروس مُراتب. لكن، ومع التصميمات الحالية للناقل، تم استبعاد تراكب التسلسلات أو هي قصيرة جداً جاعلة التأشيب أقل أهمية.

لا تندمج النواقل الفيروسية الغدية المأشوبة ويمكن أن تنبغ نسبة كبيرة من الخلايا في العديد من النسج المختلفة (انظر الشكل 5–1). إن البنية المجينية للفيروس الغدي هي أكثر تعقيداً من تلك التي للفيروس القهقري وكنتيجة لذلك، من الصعب جداً لنزع كل الجينات الفيروسية من النواقل. إن الجينات الفيروسية الباقية والتي تركت في النسخ المبكرة من الناقل هي منتسخة على مستوى منخفض جداً مؤدية إلى بعض المستوى من السمية والاستمناع Immunogenicity. بينما يوفر الفيروس الغدي بعض الفائدة في علاج أمراض مثل السرطان، فقد أدت سمية الناقل المرافقة إلى وفاة إنسان شاب بعد التسريب الوريدي له. توحي الدراسات قبل السريرية أن النواقل دون أي جينات فيروسية تملك سمية أقل بكثير.

تشتق النواقل الفيروسية المرتبطة بالفيروس الغدي المأشوبة من الفيروسة الصغيرة parvovirus البشرية غير الممرضة. يملك هذا الناقل سجل سلامة بارز وهو كفؤ في تنبيغ عدد من النسج بما فيها العضل والكبد. إن التجارب السريرية مستمرة من أجل التليف الكيسي، والناعور، والحثل العضلي. إن الضرر الكبير لهذا هو أنه كنتيجة لصغر حجمه، لا يمكنه حمل جينات كبيرة جداً والذي يحد من تطبيقاته من أجل بعض الأمراض.

إن فيروسات الحلأ هي على الأرجح الأقل جودة في الفهم. إنها كبيرة وتملك سعة دنا كبيرة وهي كفوءة في تنبيغ العديد من النسج بما فيها الجهاز العصبي المركزي. إن التجارب قبل السريرية هي في الطريق ومن المرجح أن تبدأ التجارب السريرية قريباً جداً.

صنعت النواقل غير الفيروسية من خلال طرائق متنوعة عديدة وتتألف عادة من دنا مركب مع الشحميات، السكريات، البروتينات، و/ أو كيماويات صنعية أخرى لتسهيل الإيصال أو زيادة ثبات الناقل. إن إيصال الجين مع الدنا المعرى هو ممكن أيضاً ؛ لكن عدم فعالية هذا الحدث يحد على الأرجح من استخدامه. إن النواقل غير الفيروسية مرغوبة لأنها تستبعد اختطار التلوث الفيروسي ويمكن انتاجها تحت شروط أكثر إحكاماً. إن ضررها الكبير هو المعدل المنخفض لنقل الجين، على الأقل إذا قورن مع معظم أنظمة النواقل الفيروسية. تسمح طرائق مبتكرة تشتمل على التعبير المتواقت عن الناقل وعن جزيئات البروتين بالإندماج النوعي للناقل داخل الخلايا المزروعة أو في الحيوانات. حتى ولو أثبتت الفكرة بالدراسات، فإن دراسات السلامة الإضافية مطلوبة قبل أن نأخذ بعين الاعتبار التنفيذ السريري.

في حال النواقل الفيروسية، تعتمد معظم هذه الصفات على معرفة الآلية التي تتبعها الفيروس الوالد ليعدي الخلايا في حالة النمط البري. بسبب هذه الصفات المتأصلة، يوجد اهتمام كبير في صنع نواقل هجينة تحوي الصفات المرغوبة للناقلين

المختلفين مشتركة في ناقل واحد. وهكذا من الممكن اشتقاق نواقل فيروسية مستقبلية من أكثر من فيروس واحد أو تمثل توليفة من مكونات فيروسية ولا فيروسية.

بسبب اشتقاق العديد من النواقل قيد التطوير من الفيروسات، وبشكل مماثل لما يحدث مع العدوى، قد تمنع المناعة الخلطية نقل الجين الثانوي مع الإدخال المتكرر للناقل. قد تتطلب إعادة الإدخال ناقلاً مشتقاً من نمط مصلي فيروسي مختلف.

إيصال الجين المستهدف TARGETING GENE DELIVRY:

إن الأمر الهام في نقل الجين هو التعبير عن البروتين في الهدف أو الخلايا الوظيفية الأخرى. ينتج العامل التاسع النشيط حيوياً بشكل طبيعي في الكبد، لكن يمكن انتاجه وإفرازه في مجرى الدم من خلال العضل، البطانة، أو الأرومات الليفية. بالمقابل، يتطلب انتاج الغلوبين في اعتلالات الهموغلوبين تعبيراً جينياً منتظماً في الخلايا المشتقة من الخلايا المتعلقة بسلسلة الكريات الحمر. قد يكون من الممكن إيصال الناقل إلى داخل النسيج المعين (الزرق العضلي في الوصول للعضل). إن إعادة استهداف الناقل عبر تبديل لجين ligand الفيروسة سوف يسمح له فقط بالدخول إلى نمط الخلايا المرغوب. يمكن لعناصر الجين التنظيمية المعززة أن تشغل أو تطفىء الجينات بنجاح بطريقة نوعية للنسيج.

ترتبط الفيروسات مع الخلايا اعتماداً على بروتيناتها الردائية الخارجية وعلى وجود مستقبلة فيروسية على الخلية المضيف. لتبديل توجه وللحصول على قبط uptake نوعي لنسيج لناقل فيروسي، فإن التحوير الجيني للبروتينات الفيروسية الخارجية مطلوب. إن التنميط الكاذب أو تبديل الرداء البروتيني مع آخر مشتق من فيروس مختلف ممكن. حازت الهندسة الواقعية للجين الفيروسي النوعي للنسيج على صعوبات تقنية. في النهاية، في بعض الأمراض، تكون القدرة على تشغيل أو إطفاء الجين في الأوقات المرغوبة كما في جين الأنسولين في الداء السكري (مثال، تشغيل أثناء ارتفاع الغلوكوز وإيقاف أثناء انخفاض الغلوكوز) مطلوبة من أجل المعالجة الناجحة.

استخدمت التسلسلات التنظيمية التي تستجيب لمستويات سكر الدم. أكثر من ذلك، أنشئت الجينات المستجيبة للدواء مثل الجين الذي يعمل أو لا يعمل مع التعرض لدواء معين.

استهداف الأمراض DISEASE TARGETS :

مع أن المعالجة الجينية اعتبرت في الأصل من أجل معالجة الاضطرابات أحادية الجين، فمن أكثر من 500 تجربة سريرية حتى تاريخه، فقط حوالي 10٪ من التجارب الحالية أو المقترحة موجهة إلى معالجة الأمراض الوراثية (جدول 5 – 2). صممت معظم التجارب السريرية لمعالجة السرطان.

أخذ بعين الاعتبار أربعة أساليب رئيسية لمعالجة السرطان:

1. *الاستجابة المناعية:* يمكن أن تؤدي الاستجابة المناعية إلى قتل عنيف للأورام، وهكذا قد يكون مفيداً النقل الجيني للجينات التي تعبر عن مستضدات نوعية للورم وفعولة والمؤدية إلى ورم أكثر استمناعاً و/ أو جينات السيتوكينات التي تنبه و/ أو تجلب إلى الورم خلايا الاستجابة المناعية أكثر.
2. *استبدال الجينات* الكابتة *للورم:* إن إدخال الجينات المعروف أنها معطلة في الأورام، وعلى الأقل في الجزء المسؤول عن الاستحالة (*) transformation الخلوية، يمكن إضافتها إلى الأورام لقلب الخلايا إلى نمط ظاهري غير خبيث. من الصعب تصور كيف سوف يكون هذا النمط من الأسلوب شافياً لأنه من غير المرجح أنه يمكن لأي ناقل في الواقع أن ينبع Transduce 100 ٪ من الخلايا الخبيثة.
3. *السمية المحرضة بالجين:* إن نقل الجينات السمية بشكل مباشر إلى الورم أو إلى الخلايا المجاورة هو أسلوب آخر. قد يكون فعالاً نقل الجين إلى النسج المحيطة مما يصيب توعية الورم. أخذ بعين الاعتبار الاستهداف المباشر لخلايا الورم بالجينات السمية أو الجينات التي تسمح بتنشيط طليعة الدواء إلى ذيفان. إن أفضل مثال هو جين كيناز التيميدين (المشتق من فيروس الحلأ البسيط)، الذي يحول غانسيكلوفير إلى مضاهئ دنا الذي يعيق تضاعف الدنا الخلوي مما يؤدي إلى موت الخلية.

(*) التبدل الذي تخضع له خلية سوية لكي تصبح خبيثة.

4. **الفيروسات *الحالة للتنسخ*: هُندست بعض الفيروسات الحالة بحيث تنتسخ بشكل انتقائي في خلايا الورم, مما يسمح لها بالانتشار وبقتل الخلايا المعدية.**

الجدول 5 – 2: الأمراض المرشحة للعلاج الجيني.

عيوب جين مفرد	الجينات المكتنفة	الأعضاء / النسج المستهدفة
العوز المناعي المختلط الوخيم.	عدة.	الخلايا التائية.
عوز مضاد التربسين1 ألفا.	مضاد التربسين 1 ألفا.	الرئتان (نفاخ)، الكبد (تشمع).
التليف الكيسي.	المنظم عبر الغشائي المتعلق بالتليف الكيسي.	الرئتان، البنكرياس.
الناعور A وB.	العاملان VIII وIX.	تجلط الدم.
داء غوشر.	حمض بيتا غلوكوزيداز، غلوكوسريبروزيداز.	البلاعم، الكبد، الطحال، الرئتان.
اعتلالات خضاب الدم بيتا.	بيتا غلوبين.	العناصر المشكلة للدم.
فرط كولسترول الدم العائلي.	مستقبلة الليباز المنخفض الكثافة LDL.	الكبد, الخلايا الوعائية، البطانية، العضلية الملساء.
بيلة الفنيل كيتون.	هيدروكسيلاز الفنيل ألانين.	الكبد.
الخلال المركبة.	الأسلوب الجيني.	الأعضاء / النسج المستهدفة.
السرطان.	سيتوكين, جينات HLA، كيناز التيميدين، p53 الحال.	متنوعة.
HIV- 1	أبنية عكس الاتجاه، المعززات المناعية.	الجهاز المناعي.

HIV = فيروس نقص المناعة البشرية ؛**HLA** = مستضد الكريات البيض النسيجي، **LDL** = بروتين شحمي منخفض الكثافة.

أعيق إظهار الكفاءة السريرية كما هي مقاسة بالبقيا بسبب إجراء معظم التجارب السريرية في مراحل متقدمة من الخباثة عندما فشلت جميع التداخلات الطبية الأخرى. عزز بشكل كبير نقل الجين في المراحل المبكرة من تكون الورم من احتمال اجتثاث الورم. في بعض الأحيان، سيتوجب إجراء التجارب السريرية في مرض ذي بدء مبكر عندما تملك المعالجة الفرصة الأفضل لتكون ناجعة سريرياً.

كانت أول تجربة علاج جيني فعال هي العوز المناعي المختلط الوخيم SCID المرتبط بالإكس الناجم عن عوز جين السلسلة غاما لمستقبلة الانترلوكين – 2. بشكل أساسي لا يوجد لدى هؤلاء المرضى مناعة نوعية للمستضد بسبب فقد الخلايا التائية. استخرجت الخلايا المشتقة من نقي العظم الذي حوى جمهرة من الخلايا الجذعية أو الخلايا السلف الذاتية التجدد، ونُبّغت بناقل فيروسي قهقري الذي عبر عن البروتين المفقود. تملك الخلايا المعاد تكوينها جينياً ميزة انتقائية وتستطيع إعادة جمهرة الخلايا التائية المفقودة. بشكل مثير للاهتمام، كانت إعادة الجمهرة الانتقائية هذه كافية لترميم الوظيفة المناعية عند الأفراد المعالجين. طور أحد المرضى ورماً شبيهاً بابيضاض الخلايا التائية. إن التطفير الإقحامي ممكن لكن سببياته غير مثبتة. لوحظت نتائج إيجابية أخرى عندما نبغت الخلايا الجذعية من نقي العظم أو من دم الحبل لعلاج SCID الناجم عن عوز ديا ميناز الأدينوزين. إن فقر دم فنكوني هو مرض آخر افترضت فيه الميزة الانتقائية، وقد يكون المستوى المنخفض من نقل الجين علاجياً. لكن، يوجد على الأقل ثمانية جينات مختلفة يمكن أن تسبب هذا المرض، مما يتطلب ناقلاً مختلفاً لكل منها. رغم أن نقل الجين المشتق من نقي العظم يعطي الأمل في معالجة العديد من الأمراض، في اضطرابات ليس فيها الميزة الانتقائية، فسوف يكون مطلوباً فعالية أكبر لنقل الجين داخل الخلايا الجذعية. لم تنجز بشكل قاطع خطوة تحديد معدل نقل الجين داخل هذه الخلايا.

إن تجارب العلاج الجيني مستمرة من أجل عدد من الأمراض الأخرى. يعرقل العلاج الجيني للتليف الكيسي بعدم التأكد من أي نمط خلوي هو الأكثر حرجاً للإعاضة الجينية، وعدد الخلايا التي تتطلب التحوير الجيني من أجل الفعالية السريرية، وتعمير تصحيح الجين في الخلايا المستهدفة. هناك عدد من النقاط الانتهائية السريرية ممكن قياسها لكن الأكثر تعلقاً وثيقاً من أجل إنجاز النجاح غير واضح. أكثر من ذلك، طورت الرئة حوائل barriers فعالة من أجل الحفاظ على الفيروسات خارج الظهارة التنفسية صانعة حائلاً صعب الانتفاذ. مع أن جميع التجارب السريرية قد

تعلقت باستراتيجات إضافة الجين، لأن الطفرة المفردة (F508 Δ) تشكل حتى 75٪ من الألائل الطافرة، فإن استراتيجيات تصحيح الجين هي بدائل قابلة للتطبيق.

كان الناعور مرضاً جذاباً من أجل تطوير استراتيجيات نقل الجين. بخلاف الأمر في التليف الكيسي، فإن النقاط الانتهائية السريرية واضحة: استبناء المصل بعلى الأقل 1٪ من المستوى السوي لعامل التخثر VIII أو IX في الناعور A وB على الترتيب، يمكن أن يحول فرداً ذا مرض وخيم إلى نمط ظاهري أخف كثيراً. مع أن العامل IX بشكل حصري والعامل VIII بشكل أساسي يصنعان في الكبد، فليست جميع محاولات العلاج الجيني من أجل المعالجة تشتمل على استنشاء انتاج العامل في الكبد. تضم العديد من الأساليب المختلفة التسريبات الوريدية و/ أو العضلية لنواقل مأشوبة فيروسية قهقرية، فيروسية غدية، أو فيروسية مرافقة للفيروس الغدي، الزرع خارج الحي لأرومات ليفية محورة جينياً، زرع غرف حيوية حاوية على خلايا محورة جينياً، والتحوير الجيني لخلايا بطانية أو جذعية متنوعة.

إن النواقل المشتقة من الفيروس الغدي والفيروس المرافق للفيروس الغدي (AAV) فعالة في نقل الجينات داخل الخلايا في الجهاز العصبي المركزي والعضل الهيكلي. يوجد اهتمام كبير في معالجة الأمراض العضلية العصبية والتنكسية العصبية. من غير المرجح أن تكون الاضطرابات التنكسية العصبية المعممة، خاصة تلك التي هي ذات البدء قبل الولادي، قابلة المعالجة بالعلاج الجيني في المستقبل القريب. بالمقابل، عولجت حديثاً طرز كلبية من التهاب الشبكية الصباغي.

يمكن أن يؤدي التعبير عن بروتين غريب من ناقل ينقل الجين إلى استجابة مناعية خلطية أو خلوية نشيطة، موحياً بأنه يمكن استخدام نقل الجين في تطوير اللقاح. الفكرة هي التعبير عن كميات صغيرة من المستضد الغريب و/ أو السيتوكينات من الخلايا المقدمة للمستضد، مما يؤدي إلى استجابة مناعية أكثر نشاطاً من الاستجابة للقاحات المعتمدة على البروتين. لأنه مطلوب في تطوير اللقاح مقادير صغيرة إضافة إلى أنها عابرة من تركيب البروتين، فقد استخدمت بلازميدات plasmids من أجل هذا الغرض في التجارب السريرية الباكرة. الأمل أن يطور هذا العلاج من أجل اللقاحات البروتينية الحالية التي هي ليست شديدة الاستمناع.

اختبرت أساليب نقل الجين في علاج العداوى المكتسبة. الهدف هو التداخل مع دورة حياة الفيروس في مراحل مختلفة من العدوى، التنسخ و/ أو التجمع الفيروسي. إن التعبير عن البروتينات المضادة للفيروس (أي، السيتوكينات، الانترفرون) أو الأشراك Decoys البروتينية التي تتداخل مع البروتينات الفيروسية الحرجة من أجل التنسخ الفيروسي، هما استراتيجيتان متداولتان حالياً. إن النوكليوتيدات العلاجية التي لا ترمز البروتينات لكنها تتداخل مع دورة حياة الخلية هي أيضاً واعدة. الجزيئات المعروفة بالريبوزيمات، الدنازيمات، والرنا المضاد الاتجاه الصغير المتدخل هي قطع قصيرة الامتداد من النوكليوتيدات، يمكن إيصالها مباشرة أو التعبير عنها من نواقل تنقل الجين. أظهر في الدراسات المخبرية أن هذه الأساليب إما أن تثبط تركيب البروتين الفيروسي و/ أو تعزز تدرك المجين الفيروسي الممرض.

تتطلب استراتيجيات نقل الجين من أجل معالجة السكري الشبابي الناجم عن التخرب المتعلق بالمناعة الذاتية autoimmne لخلايا بيتا أساليب إضافية لأن الخلايا المستهدفة قد خربت أثناء إمراض الاضطراب. تضم استراتيجيات المعالجة إدخال الجينات إلى البنكرياس أو الخلايا الكبدية الطليعية والتي يمكن أن تتمايز إلى خلايا بيتا منتجة للأنسولين، أو نقل جين الأنسولين إلى الخلايا الكبدية الحاوية على عنصر مستجيب للغلوكوز والذي ينظم انتساخ الجين.

- الفصل 6 -

الاستنصاح الوراثي

Genetic Counseling

عندما يولد طفل ذو شذوذات خلقية متعددة أو يشخص عند عائلة ما اضطراب وراثي، فإن التحدث مع العائلة ليس سهلاً. إن إعطاء أنباء سيئة هو دائماً صعب، وغالباً ما تكون المعلومات تقنية إلى حد ما. لكن، من المهم أن نوفر للعائلة ما أمكن من المعلومات لكي تتمكن من اتخاذ قرارات مستنيرة. يعرف الاستنصاح الوراثي بالعملية الثقافية التي تهدف إلى مساعدة الأفراد المصابين و/ أو ذوي الاختطار لفهم طبيعة الاضطراب الوراثي، انتقاله، والخيارات المتوفرة لهم في التدبير والتخطيط العائلي. هناك العديد من استطبابات الاستنصاح الوراثي (الإطار 6-1).

رغم أن وظيفة توفير المعلومات حول الأمراض الوراثية غالباً ما تتم من قبل فريق من اختصاصيي الوراثة الطبية عالي التدريب والناصحين Counselors الوراثيين، فإنه يمكن أيضاً توفير المعلومات من قبل طبيب العائلة المجرب، طبيب الأطفال، أو الممرضة. يجب أن يتم الاستنصاح الوراثي اعتماداً على فهم المبادئ الوراثية، القدرة على التعرف على وتشخيص الأمراض الوراثية والمتلازمات النادرة، ومعرفة السير الطبيعي للاضطراب واختطار رجعته. إن معرفة طرائق التشخيص قبل الولادة وبرامج التقصي المتوفرة والوصول إلى المعلومات حول التقدم في الاضطرابات الوراثية والطرائق الطبية هي ضرورية أيضاً.

مع سَلسَلة المجين البشري، يعتقد معظم الناس أنه يجب أن يكون ممكناً التعرف على الجينات المسؤولة عن الاضطراب الموروث. لكن، حوالي 10٪ فقط من الحالات المعروفة أو الموصوفة عرف جينها المسؤول. أكثر من ذلك، تحور جينات أخرى والبيئة معظم التعبير عن الجين بحيث يمكن توقع طيف واسع من التأثير. يوفر تطوير الوراثيات الجزيئية العديد من خيارات تحوير تعبير الجين، استخدام السبل البديلة، وتطبيق الأساليب العلاجية وذلك عندما يتم التعرف على الاضطراب النوعي والجينات المسؤولة.

الإطار 6-1: استطبابات الاستنصاح الوراثي.

- عمر والدي متقدم:
  - عمر الأم > 35 سنة.
  - عمر أب > 50 سنة.
- طفل ذو شذوذات خلقية أو شوهات.
- قربى أو سفاح.
- قصة عائلية لاضطرابات أو أمراض وراثية وتشمل:
  - بدء كهلي
  - وراثة معقدة / متعددة العوامل
  - شذوذ صبغي.
  - اضطرابات أحادية الجين.
- تقصي متغايري الزيجوت اعتماداً على الإثنية، ويشمل:
  - فقر دم منجلي (الأفريقيون الغربيون، المتوسطيون، العرب، الباكستانيون - الهنود، الأتراك، الآسيويون الجنوب – الشرقيون).
  - تاي-ساكس، كانافان (اليهود الأشكنازيون، الكنديون – الفرنسيون).
  - تالاسيميات (المتوسطيون، العرب، الباكستانيون-الهنود).
- تقصي شذوذ في الحمل، ويشمل:
  - فحص فوق الصوت قبل الولادي.
  - ألفافيتوبروتين مصل الأم.
  - تقصي ثلاثية مصل الأم.
- إملاص ذو شذوذات خلقية.
- التعرض أو اختطار التعرض لماسخ teratogen.

التحدث للعائلات:

يعتمد نمط المعلومات الموفرة للعائلة على مدى إلحاح الموقف، الحاجة لاتخاذ قرارات، والحاجة لجمع المعلومات الإضافية. رغم ذلك، هناك ثلاث حالات عامة يصبح فيها الاستنصاح الوراثي مهماً بشكل خاص.

الأولى هي التشخيص قبل الولادة لشذوذ خلقي أو مرض وراثي. هذه حالة صعبة جداً وتكون الحاجة للمعلومات ملحة لأنه غالباً ما يتوجب أن تقرر العائلة فيما إذا ستستمر أو سوف تنهي الحمل. يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار أيضاً الاختطارات على الأم. النمط الثاني من الحالات الثلاثة يحدث عندما يولد طفل ذو شذوذ أو مرض وراثي خلقي مهدد للحياة. يتطلب هذا أيضاً معلومات عاجلة ويجب أن تؤخذ القرارات مباشرة من حيث كم الدعم الواجب توفيره للطفل وفيما إذا كان يجب المحاولة ببعض أنماط المعالجة. تنشأ الحالة الثالثة فيما بعد في الحياة عندما (1) يتم تشخيص ما مع مشاركة وراثية, (2) زوجان يخططان لعائلة مع وجود قصة عائلية لمشكلة وراثية وتشمل فيما إذا كان أحد الزوجين حاملاً لإزفاء أو حاملاً لجين شاذ لاضطراب صبغي جسدي متنحي أو مرتبط بالإكس، (3) يافع أو بالغ شاب لديه قصة عائلية لاضطراب وراثي كهلي البدء (مثل داء هنتنكتون أو سرطان الثدي)، (4) وجود ملامح غير عادية والتشخيص ناقص أو غير ممكن، أو (5) يوجد شك بالتعرض لمادة سمية أو لماسخ. غالباً ما يكون ضرورياً عمل عدة لقاءات مع العائلة في الصنف الثالث هذا. ليس الإلحاح هوالموضوع المهم بقدر التأكد من المعلومات والخيارات الموفرة ولايمكن لجميع الأسئلة والاعتبارات عادة أن يهتم بها أو تعالج في جلسة واحدة.

الاستنصاح الوراثي GENETIC COUNSELING:

يتطلب توفير المعلومات الدقيقة للعائلات (1) أخذ قصة عائلية دقيقة وبناء شجرة النسب التي تدرج أقارب المريض (مشتملة على الإجهاضات، الإملاصات، والأفراد المتوفين) مع جنسهم، عمرهم، وحالتهم الصحية حتى أقارب الجيل الثالث ضمناً؛ (2) جمع المعلومات من سجلات المستشفى حول الفرد المصاب (وفي بعض الحالات، حول

أعضاء العائلة الآخرين)؛ (3) توثيق القصة قبل الولادة، الحمل، والولادة؛ (4) مراجعة المعلومات المتوفرة الأخيرة الطبية، المخبرية، والوراثية فيما يتعلق بالاضطراب؛ (5) فحص فيزيائي دقيق للفرد المصاب (مع صور وقياسات) وللأفراد غير المصابين ظاهرياً في العائلة؛ (6) إنجاز وإثبات التشخيص عن طريق الاختبارات التشخيصية المتوفرة؛ (7) إعطاء العائلة معلومات حول مجموعات الدعم؛ (8) توفير معلومات جديدة للعائلة عندما تصبح متوفرة (يجب توطيد آلية تحديث).

من أجل توفير الفوائد المثالية، فإنه يجب أن تشتمل جلسة الاستنصاح على بعض المعلومات:

A. الحالة أو الحالات النوعية **The Specific Condition or Conditions**: إذا تم وأثبت التشخيص النوعي، فيجب مناقشة ذلك مع العائلة وتوفير المعلومات كتابة. لكن، غالباً ما يكون الاضطراب يوافق طيفاً (مثال، 1 من 300 نمط من اعوجاج المفصل) أو أنه يعتمد على السريريات وليس على المختبر. في هذه المواقف، تحتاج العائلة لفهم حدود المعرفة الموجودة وأن البحث سيقود على الأرجح إلى معلومات أفضل في المستقبل.

B. معرفة تشخيص الحالة الخاصة **Knowledge of the Diagnosis of the Particular Condition**: رغم أنه من غير الممكن دائماًعمل تشخيص مضبوط، فإنه من المهم وضع تشخيص دقيق ما أمكن. يعتمد تخمين اختطار الرجعة من أجل مختلف أفراد العائلة على التشخيص الدقيق. عندما لا يمكن وضع تشخيص نوعي (كما في العديد من حالات الشذوذات الخلقية المتعددة)، فيجب مناقشة التشخيصات التفريقية المتنوعة مع العائلة والمعلومات التجريبية empiricl [1] المتوفرة. إذا توفرت الاختبارات التشخيصية النوعية، فيجب مناقشتها.

[1] المعتمدة على التجربة.

C. التاريخ الطبيعي للحالة Natural History of the Condition: من المهم جداً مناقشة التاريخ الطبيعي للاضطراب الوراثي النوعي في العائلة. سوف يكون لدى الأفراد المصابين وعائلاتهم أسئلة فيما يتعلق بالإنذار والعلاج الكامن الذي يمكن الإجابة عليه فقط بمعرفة التاريخ الطبيعي. إذا كان هناك تشخيصات تفريقية أخرى ممكنة، فقد يناقش أيضاً تاريخها الطبيعي. إذا ارتبط الاضطراب مع عواقب سريرية أو مضاعفات فيجب مناقشة السيناريو الأفضل والأسوأ، بالإضافة إلى المعالجة والإحالة إلى الاختصاصي.

D. المظاهر الوراثية للحالة واختطار الرجعة Genetic Aspects of the Condition and Recurrence Risk: هذه معلومات مهمة للعائلة لأن كل أفراد العائلة تحتاج إلى معرفة خياراتها التوالدية. يمكن شرح وراثيات الاضطراب بمساعدات بصرية (مثل صور الصبغيات) ومن المهم توفير الحدوث واختطار الرجعة بشكل دقيق من أجل مختلف أفراد العائلة، بما فيهم الأفراد غير المصابين، الأعمام والأخوال، العمات والخالات وهلم جرا. في الحالات التي لا يمكن فيها وضع تشخيص نهائي، فإنه من الضروري استخدام أختطارات رجعة تجريبية. يجب أن يعطي الاستنصاح الأفراد المعلومات الضرورية لفهم الخيارات المتنوعة لاتخاذ قراراتهم المستنيرة الخاصة بهم فيما يتعلق بالحمول، التبني، التمنية الصنعية، التشخيص قبل الولادة، التقصي، تحديد الحامل، وإنهاء الحمل. لإتمام هذا الجزء من العملية التثقيفية، قد يكون ضرورياً الحصول على أكثر من جلسة استنصاح واحدة.

E. التشخيص قبل الولادة والوقاية Prenatal Diagnosis and Prevention: يتوفر العديد من طرائق التشخيص قبل الولادة، اعتماداً على الاضطراب الوراثي النوعي. يسمح استخدام تخطيط الصدى بالتشخيص قبل الولادة لشذوذات تشريحية، مثل عيوب القلب الخلقية. استخدم بزل السلى والاعتيان الزغابي المشيمائي للحصول على نسيج جنيني لتحليل الشذوذات الصبغية، الاضطرابات الكيماوية الحيوية، ودراسات الدنا. يستخدم اعتيان مصل أو دم الأم من أجل بعض أنماط التقصي.

يمكن استدراك الخلايا الجنينية من الحبل السري أو من الدم الأمومي من أجل الاختبار، رغم أن الأمهات قد تؤوي خلايا من كل الحمول السابقة.

F. المعالجات والإحالة Therapies and Referral: يتطلب عدد من الاضطرابات الوراثية عناية الاختصاصي. مثلاً، يحتاج الأفراد ذوو متلازمة تيرنر التقييم من قبل اختصاصي الغدد الصم. إن الوقاية من المضاعفات المعروفة هي أولوية وقد تتطلب المراقبة النفسية للعائلة تداخلاً نوعياً.

G. مجموعات الدعم Support Groups: تشكل عدد كبير من مجموعات الدعم لتوفرالمعلومات وتمول البحث في الحالات الوراثية النوعية وغير الوراثية. إن إعطاء معلومات للأفراد حول هذه الزمر هي جزء مهم من الاستنصاح الوراثي ولاقتراح شخص تتصل معه العائلات. أنشأ العديد من المجموعات مواضع انترنت ذات معلومات مفيدة جداً.

H. المتابعة Follow Up: يجب تشجيع العائلات على الاستمرار على السؤال ومجاراة المعلومات الجديدة حول اضطراب معين. غالباً ما تؤثر التطورات الحديثة على تشخيص ومعالجة اضطرابات وراثية نوعية. إن مجموعات الدعم هي مصدر مهم للمعلومات الحديثة.

I. الاستنصاح اللاتوجيهي Nondirective Counseling: بشكل عام، الاستنصاح الوراثي هو غير توجيهي. في معظم البلدان المتقدمة ذات الأنظمة الصحية الحديثة، تركت خيارات التوالد للعائلة لتقرر ما الذي يناسبها منها. إن دور الناصح (طبيب، ناصح وراثي, ممرضة، اختصاصي وراثة طبية) هو توفير معلومات بمصطلحات قابلة للفهم وإيجاز مجال الخيارات المتوفرة.

- الفصل 7 -

علم الشوهات

Dysmorphology

تضاعف عدد طرز التشوهات Malformations الممكن التعرف عليها أكثر من ثلاث مرات خلال الخمسة والعشرين سنة الأخيرة. تم بشكل أفضل تقدير الأثر قبل الولادي للأدوية، الكيماويات، والعوامل البيئية المتنوعة, وقد ازداد عدد العيوب الوراثية وغير الوراثية التي يمكن كشفها قبل الولادة. يوفر هذا الفصل مقاربة للأطفال ذوي العيوب البنيانية ذات البدء قبل الولادة الذي استند على فكرة أن طبيعة العيوب البنيانية تمثل دلالة على وقت البدء، وآلية الإصابة، والسببيات المحتملة للمشكلة، وتحدد جميعها التقييم الضروري (الجدولان 7 – 1 و7 – 2).

تسمح هذه المقاربة بالتضييق المنظم لاحتمالات التشخيص بحيث يمكن لأقسام أخرى من هذا المرجع أو أحد المراجع الأساسية compendiums في علم الشوهات أن تستخدم لوضع تشخيص نوعي. ذكر علم المصطلحات لبعض التشوهات في (الجدول 7–3).

الجدول7 –1: التوقيت النسبي والباثولوجيا النمائية لبعض التشوهات.

النسيج	التشوه	العيب في	تسبب قبل	ملاحظة
جهاز عصبي مركزي:	انعدام الدماغ.	غلق الأنبوب العصبي الأمامي.	اليوم 26	تنكس تال للدماغ الأمامي.
	قيلة نخاعية سحائية.	غلق في جزء من الأنبوب العصبي الخلفي.	اليوم 28	80٪ عجزي قطني.
الوجه:	الشفة المشقوقة.	غلق الشفة.	اليوم 36	42 ٪ يتشارك مع الفلح الحنكي.
	الفلح الحنكي الفكي العلوي.	التحام الرفين الحنكيين الفكين العلويين.	أس 10	
	جيب خيشومي و/ أو كيس.	انصراف الفلح الخيشومي.	أس 8	أمام الأذن وعلىطول الخط الأمامي للعضلة للقترائية.
المعى:	رتق مريئي مع ناسور مريئي رغامي.	التحوجز Septation الجانبي للمعى الأمامي إلى رغامى ومعى أمامي.	اليوم 30	
	رتق مستقيم مع ناسور.	التحوجز الجانبي للمذرق Cloaca إلى مستقيم وجيب بولي تناسلي.	أس 6	
	رتق اثنا عشري.	إعادة استقناء Recanalization الأثني عشري.	أس 7 –8	
	سوء استدارة المعى.	استدارة العروة المعوية بحيث يتوضع الأعور إلى اليمين.	أس 10	ارتباطات مساريقية غير كاملة أو زائغة مشاركة.
	قيلة سرية ولادية.	عودة المعى المتوسط من الكيس المحي للبطن.	أس 10	
	رتج ميكل.	سد القناة المحية.	أس 10	قد يحوي نسيجاً معدياً أو بنكرياسياً.
	الفتق الحجابي.	غلق القناة الجنبية الصفاقية.	أس 6	

النسيج	التشوه	العيب في	تسبب قبل	ملاحظة
الجهاز البولي:	إكشاف مثاني.	هجرة اللحمة المتوسطة mesenchyme تحت السرة.	اليوم 30	عيوب قناة مولر وولف مشاركة.
التناسلي:	رحم ذو قرنين. مبال تحتاني. اختفاء الخصية.	اندماج القسم السفلي من أقنية مولر. التحام الطيتين الإحليليتين (الشفرين الصغيرين). نزول الخصية إلى الصفن.	أس 10 أس 12 ش 7– 9	
القلب:	تغيير وضع الأوعية الكبيرة. عيب حاجزي بطيني. قناة شريانية سالكة.	النماء الاتجاهي لحاجز القلب البصلي. غلق الحاجز البطيني. غلق القناة الشريانية.	اليوم 34 أس 6 ش 9 – 10	
الطرف:	لا تنسج الكعبرة. ارتفاق أصابع ***Syndactyly*** وخيم.	تخلق العظم الكعبري. فصل الأشعة الإصبعية.	اليوم 38 أس 6	مترافق غالباً بعيوب أخرى في الجانب الكعبري من النهاية القاصية للطرف.
مركب:	اندماج مقدم الدماغ، صقلوب* cyclopia.	نماء الأديم المتوسط Mesoderm أمام القردود (الحبل الظهري).	اليوم 23	عيوب ثانوية لمنتصف الوجه والدماغ المقدم.

* أي شذوذ نمائي يتميز بحجاج مفرد.

الجدول 7– 2: أسباب التشوهات الخلقية.

أحادية الجين (7.5٪ من الشذوذات الخطرة): - موه الرأس المرتبط بالإكس. - الودانة achondroplasia. - ثدن الأديم الظاهر. - داء أبرت. - متلازمة تريشر كولينز. ***صبغية (6٪ من الشذوذات الخطرة):*** - تثلثات الصبغيات 21، 13، 18. - XO، XXY. - الخبنات -4p، -5p، -7q، -13q، -18p، -18q، 22q. - متلازمة برادر – ويلي (50٪ يوجد خبن الصبغي 15). ***عدوى أمومية (2 ٪ من الشذوذات الخطرة):*** - العداوى داخل الرحم (مثل، الحلأ البسيط، CMV، النطاقي - الحماقي، الحصبة الألمانية rubella، وداء المقوسات). ***مرض أمومي (3.5٪ من الشذوذات الخطرة):*** - الداء السكري. - بيلة الفنيل كيتون. - فرط الحرارة. ***بيئة الرحم (مجهولة ٪):*** ***تشويه:*** - ضغط الرحم، قلة الصاء oligohydromnios: حنف القدم Clubfoot، الصعر Torticollis، خلع الورك الولادي، نقص تنسج الرئة، شلل العصب 7. ***تمزيق disruption:*** - شرائط سلى، بتور ولادية، انشقاق البطن الخلقي، تنخرب الدماغ porencephaly، رتق معوي. ***اتآم twinnig:*** - توأمان ملتصقان، رتق معوي، تنخرب الدماغ.	***عوامل بيئية (مجهولة ٪):*** - ثنائي الفنيل عديد الكلور. - مبيدات الأعشاب. - الزئبق. - الكحول. ***أدوية (مجهولة ٪):*** - تاليدوميد. - دي إيتيل ستلبسترول. - فينيتوئين. - وارفارين. - أدوية سامة للخلايا. - إيزوترتينوئين (فيتامينA). - د – بنسيلامين. - الحمض الفالبرويك. ***سببيات مجهولة:*** ***-عديد الجينات*** - انعدام الدماغ / السنسنة المشقوقة. - فلح الشفة / الحنك. - تضيق البواب. - مرض قلب ولادي. ***معقدات متلازمية فرادية (أشواه):*** - متلازمة CHARGE. - متلازمة VATER. - متلازمة بيير روبن. - متلازمة برون - بيلي. ***تغذوية:*** - انخفاض حمض الفوليك – عيوب الأنبوب العصبي.

CMV = الفيروسة المضخمة للخلايا ؛ **CHARGE** = ثلامة، عيوب قلب، رتق منعرين، تأخر نمو، شذوذات تناسلية، شذوذات أذنية (صمم)؛ **VATER** = عيوب فقرات، رتق شرج، ناسور مريئي رغامي مع رتق مريئي، وشذوذات كلوية وكعبرية.

الجدول 7– 3: تعاريف العلامات السريرية الشائعة.

قصر الرأس **Brachycephaly**:	حالة يكون فيها شكل الرأس قصيراً من الجبهة إلى الخلف على طول المستوى السهمي؛ الجمجمة مدورة أكثر من الطبيعي.
قصر الأصابع:	حالة امتلاك أصابع قصيرة.
بقع برشفلد:	حلقات بيضاء مرقطة حول ثلثي المسافة في محيط قزحية العين.
انعطاف الإصبع المستديم **Camptodactyly**:	ثني دائم لأصبع واحد أو أكثر مرافق لفقد الطيات السلامية الباطنة والدالة على غياب حركة الأصابع قبل الأسبوع 8 حملي.
انحراف الأصابع **Clinodactyly**:	انحناء أنسي أو وحشي للأصابع وتشير عادة إلى انحناء الخنصر.
نقص تنسج الأظافر:	ظفر الإصبع صغير بشكل غير عادي.
أذنان منخفضتان:	يوضع هذا الوصف عندما يلتقي حتار الأذن helix مع القحف على مستوى أخفض من المستوى الأفقي الذي هو امتداد لخط يعبر كلا الموقين.
طرف **melia**:	لاحقة تعني طرف (مثل غياب الطرف amelia - قصر الطرف brachymelia).
فرط تباعد العينين:	ازدياد المسافة بين حدقتي العينين.
الرأس الوارب **plagiocephaly**:	حالة يكون فيها شكل الرأس غير متناظر في المستويات السهمية أو الإكليلية ؛ يمكن أن ينتج عن عدم تناظر في غلق الدرز أو عن عدم تناظر نمو الدماغ.
دوارة **whorl** شعر جدارية خلفية:	دوارة مفردة تحدث إلى يمين أو يسار الخط الناصف وضمن 2 سم أمام اليافوخ الخلفي في 95٪ من الحالات. تمثل الدوارة نقطة بؤرية كان منها جلد الفروة الخلفي تحت توتر النمو أثناء نمو الدماغ بين الأسبوع 10 و16 من نماء الجنين. يعكس زيغ وضع الدوارة عيباً باكراً في نماء الدماغ.
كثرة الأصابع قبل المحور:	أصبع أو أبخس زائد موجود على الجانب الأنسي لليد أو القدم.
تعدد أصابع بعد المحور:	أصبع أو أبخس زائد موجود على الجانب الوحشي لليد أو القدم.
حروف حنكية جانبية ناتئة:	فرط نمونسبي للحروف الحنكية الجانبية تالية لقصور دسرة* thrust اللسان في الحنك القاسي.
تزورق الرأس:	حالة يكون فيها الرأس متطاولاً من الجبهة للخلف في المستوى السهمي ؛ معظم الجماجم السوية زورقية.
الصفن الشالي **Shawl**:	يلتحم جلد الصفن حول الوجه العلوي للقضيب ويمثل عيباً خفيفاً في الهجرة الكاملة للطيات الصفنية – الشفرية.
شقوق جفنية قصيرة:	مسافة أفقية ناقصة للعين اعتماداً على القياس من الموق إلى اللحاظ.
ارتفاق الأصابع:	فصل غير كامل للأصابع. تحدث بشكل شائع بين الوسطى والبنصر وبين الأبخسين 2 و3.
اقتران الحاجبين **synophrys**:	الحاجبان يلتقيان على الخط الناصف.
تباعد الموقين **telecanthus**:	انزياح وحشي للموقين. تزداد المسافة الموقية الأنسية، لكن تبقى المسافة الحدقية الأنسية سوية.
ذروة ويدو **Widow's peak**:	نتوء لشعر الفروة في الناحية الجبهية باتجاه الأسفل على الخط الناصف ذو شكل V. تمثل تقاطع أعلى الجبهة لساحتي تثبط نمو الشعر المحيط بالعينين. تحدث عادة لأن الساحتان متباعدتان، كما في فرط تباعد العينين.

* هي النمط الرضيعي لحركة الرضاعة – البلع يتم فيها وضع اللسان بين القواطع أو الحروف السنخية خلال المرحلة البدئية لعملية البلع.

يمكن فصل العيوب البنيانية ذات البدء قبل الولادة إلى تلك التي تمثل عيباً أولياً مفرداً في النماء، وإلى تلك التي تمثل متلازمة تشوهية malformation متعددة. في معظم حالات العيب الأولي المفرد، يكتنف العيب فقط على بنيان مفرد، والطفل خلاف ذلك طبيعي بالكامل. إن عيوب النماء السبع الأولية المفردة الأكثر شيوعاً هي خلع الورك الولادي، حنف قفدي فحجي talipes equinovarus، الشفة المشقوقة مع أو دون الفلح الحنكي، فلح الحنك الوحيد، عيوب حاجزية قلبية، وعيوب غلق الأنبوب العصبي. إن غالبية سبباياتهم مجهولة ويكون الاستنصاح فيما يتعلق باختطار الرجعة صعباً. لكن، يفسر العديد من العيوب الأولية المفردة الأكثر شيوعاً على أساس الوراثة المتعددة العوامل والتي تحمل اختطار رجعة بين 3٪ و5٪ للطفل التالي لأبوين غير مصابين وعندهم طفل مصاب واحد. لقد طور نموذج العتبة المتعددة العوامل لتفسير اختطار الرجعة 3 – 5 ٪ التجريبي عند الأشقاء في حالة العيوب الأولية المفردة الوحيدة الشائعة. رغم أن هذا الرقم يبقى الأساس في استنصاح اختطار الرجعة، فقد لا يكون هذا النموذج دقيقاً بالكامل. بما أن الأساس الجيني للتشوهات الشائعة قد توضح، فقد أصبحت التغايرية heterogeneity ظاهرة (الجدولان 7 – 4 و7 -5). من أجل بعض العيوب، هناك قلة من الجينات الرئيسية فضلاً عن العديد من الجينات التي يمكن أن تحدد الاستعداد الوراثي. من أجل أُخرى، قد يكون ظاهراً سببيات وحيدة الجين. مثلاً، تشير دراسة نسل الكهول ذوي العيوب القلبية الكبيرة إلى أن عيباً حاجزياً بطينياً أذينياً هو على الأرجح عيب جيني مفرد بينما رباعي فاللو هو على الأرجح عيب متعدد الجينات ذو عدد قليل من الجينات المتآثرة Interacting.

إن طفرات عامل الانتساخ معرضة بشكل خاص إلى تشوهات متعددة ذلك لأنه ينظم تعبير الجين في العديد من النسج المتنوعة (الجدولان 7 –4 و7 -5). تتكون متلازمة روبنشتاين – تايبي من شذوذات خلقية عديدة وهي ناجمة عن طفرة فقد الوظيفة في CBP (البروتين الرابط لـ CREB)، وهو منشط مشترك للعديد من

عوامل الانتساخ، في النسج المختلفة. إن متلازمة واردنبرغ نمط I الناجمة عن طفرات جين PAX3، تصيب الخلايا المشتقة من العرف العصبي. يعبر عن PAX3 في العرف العصبي المتنامي وهو عامل انتساخ نوعي للنسيج. تنجم متلازمة واردنبرغ نمط III عن طفرات في MITF (عامل الانتساخ المرافق لصغر المقلة)، والذي يعبر عنه في الخلايا المصطبغة وقد يكون معتمداً على التنشيط المنقول transactivation عبر PAX3. إن جينات HOX (المنقلة المتماثلة) homeotic selector هي صنف آخر من عوامل الانتساخ النوعية للنسيج التي تتشارك بأساس motif بروتيني، وهو الميدان* المتماثل homeodomain، الذي يسمح بالارتباط مع الدنا. تتواجد نواح المجال المتماثل أيضاً في عوامل الانتساخ الأخرى (مثل PAX3 وPAX6). حددت نواحي جينات HOX في المضغة وهي تساعد على انتقاء مصير تطور تلك الخلايا ؛ تفعل HOXA وHOXB مهمازياً rostral ذنبياً caudally، وتفعل HOXA وHOXD على محاور الأطراف المتنامية. تسبب طفرات HOX13 ارتفاق الأصابع وكثرتها عند البشر.

يمكن لبروتينات إحدى الخلايا أن تؤثرعلى تطور خلية مجاورة بما يشبه الإشارة نظيرة الصماوية like–paracrine signal. إن محدثات التخلق Morphogens هي بروتينات تؤثر على تطور الخلية المجاورة على طول مدروج التركيز. تعبر جينات القنفذ المصوت Sonic hedgehog SHH عن محدثات التخلق المكتنفة في تطور خلايا الجهاز العصبي المركزي (CNS) وبراعم الأطراف. تسبب طفرات SHH الموروثة بشكل سائد اندماج مقدم الدماغ؛ حتى أن نقص 50٪ من منتج الجين يبدل مدروج بروتين محدث التخلق هذا ويسبب شذوذات في CNS وفي منتصف الوجه. في بعض العائلات قد يسبب جين أو جينات محورة تعبراً متغيراً للنمط الظاهري رغم

* أي صنف من تسلسل دنا يحافَظ عليه بشدة مؤلف من bp180 يرمز ميداناً بروتينياً يرتبط إلى الدنا.

طفرة الجين نفسها. قد يلعب أيضاً تآثر الجين والبيئة دوراً, مثل الإنزيمات التي تتطلب مقداراً أكبر من السوي من تميم العامل cofactor **كحمض الفوليك.**

الجدول 7– 4 : أمثلة عن شذوذات النماء البشرية وفقاً للسبب الأولي.

الحالة	الموجودات السريرية	الوراثيات والإمر
انعدام القزحية	نقص أو غياب القزحية؛ شذوذات شبكية, عدسية, و/أو قرنية كثيرة.	طفرات فقد وظيفة صبغية السيادة في عامل الانتساخ ال (PAX6) Paired - like. يشاهد أيضاً مع ورم ويلمـ التناسلية البولية كجزء مـن WAGR 11p13 (ورم ويلـ قزحية, أعضاء تناسلية ملتـ
متلازمة روبنشتاين - تايبي	تخلف عقلي, إبهاما اليدين والقدمين عريضة، شق جفني مائل للأسفل, نقص تنسج فك علوي, أنف متبارز, مرض قلب خلقي.	تغاير زيجوت من أجـل الوظيفة في الجين الصبغي ا للبروتين الرابط لـ CREB منشط مشترك activator لعدد من الجينات المستهدفة
متلازمة واردنبرغ	صمم, شعر ناصية أبيض, تصبغ عين غير متناظر و\ أو شاحب. تملك حالات مسببة من طفرات PAX3 مسافة واسعة بشكل شاذ بين الجفنين الأنسيين و أحياناً عيوب طرف علوي.	طفرات فقد وظيفة صبغية السيادة في أحد الجينين المـ الذي يرمز عامل الانتـ بالمزدوجة المعبر عنه في الأنـ الجسيدات أو MITF التي انتساخ b HLH المعبر عنـ الصباغية المتنامية.
ارتفاق وكثرة الأصابع	وترة web بين السلاميات وأصابع زائدة في اليدين والقدمين.	طفرة كسب الوظيفة جزئ HOXD13.
اندماج مقدم الدماغ **Holoprosencephaly**	تخلق معيب يكون فيه التشطر الثنائي الجانب للدماغ الأمامي ومنتصف الوجه معيباً مسبباً مظاهر مجالها من خفيف (قاطع مركزي وحيد) إلى وخيم (صغر رأس وصقلوب* Cyclopia).	يتسبب حوالي 10٪ من الحـ زيجوت من أجل طفرات ف SHH المرمز لجزيء إشعاري حساس للجرعة؛ تضم السـ مواضع جين مفرد, أسباب عـ ومتلازمات صبغية غير متو
متلازمة كورنليا دو لانج	تخلف عقلي ونمو, عيوب طرف علوي, حواجب مقترنة.	عادة فرادية, يرجح طفرة لجين مجهول, الرجعة النادر

الحالة	الموجودات السريرية	الوراثيات والإمر
	انخفاض جسر الأنف, منخران منقلبان للأمام, شفة علوية نحيفة.	قد تنجم عن تزيق انتاشي.
متعددة العوامل و/ أو ماسخة:		
شفة مشقوقة مع أو دون فلح الحنك	غياب نسيج الخط الناصف من الشفة العليا؛ قد يمتد خلفاً ليكتنف الحنك الرخو والقاسي.	حوادث معزولة عديدة ال تتشارك مع اختطار رجع شيوعاً أن توحي الموجودات متلازمي.
متلازمة الكحول الجنينية	صغر رأس, نقص تنسج العصب البصري, تأخر التطور, شذوذات وجهية, سلوك مفرط النشاط.	تعرض قبل ولادي للإيتا حرجة من تطور الدماغ يسب العصبونات المتنامية.
اعتلال المضغة بحمض الرتينوئي	صغر أذن , تشوهات قلبية جذعية مخروطية, تشوهات حفرة خلفية، وشذوذات توتية ودريقية	يسبب التعرض لإيزوتريتي الأبنية المشتقة من العرف ال الخيشومية Bren chial.
عدم التوازن الصبغي:		
تثلث الصبغي 21	تخلف عقل ونمو, ملامح وجهية شاذة, نقص توتر, عيوب الوسادة الشغافية, رتق اثنا عشري.	زيادة 50٪ في الجرعة لـ 0 الصبغي 21.
متلازمة وجهية قلبية شراعية	الفلح الحنكي, أنف إجاصي الشكل بارز, تشوهات قلب جذعية مخروطية. عجز تعلم.	خبن صغير متغاير الزيج الحاوية على 20 جيناً؛ مسؤولة عن الشذوذات المخل التعرف عليها بعد.

* حجاج وحيد.

الجدول 7 – 5: مماثلات جينات التحكم بنماء ذبابة الفاكهة كأسباب للشذوذات البشرية.

الحالة	الجين **homologs**	الموجودات السريرية
متلازمة سرطانة الخلية القاعدية الوحمانية	جين ذبابة الفاكهة الملطخة المطلوب للتقطع المضغي، جين PTC البشري مشابه بنسبة 29 ٪.	نمو مفرط، شذوذات هيكلية، زيادة الاستعداد لسرطانة الخلية القاعدية والورم الأرومي النخاعي medulloblastoma.
متلازمة جريج ؛ متلازمة بالستر هول؛ كثرة أصابع خلف المحور	جين ذبابة الفاكهة للمرفق المنقطع المطلوب للتقطع المضغي، جين GL13 البشري مثيل بـ 22 ٪.	تعدد الأصابع، تعظم تداريز باكر، أورام وطائية (في متلازمة بالستر – هول).
اندماج مقدم الدماغ (**HPE3**)	جين قنفذ ذبابة الفاكهة المطلوب للتقطع المضغي؛ جين SHH البشري مثيل بـ38 ٪.	نقص أو غياب تطور الدماغ المقدم والأبنية الوجهية الناصفة.
متلازمة ساثر- شوزن	جين ذبابة الفاكهة twist المطلوب لتطور الأديم المتوسط، جين TWIST البشري مشابه بـ 23 ٪.	تعظم تداريز باكر وملامح وجهية شاذة.
متلازمة تاون بروك	جين ذبابة الفاكهة spalt المطلوب لتعيين نواحي الرأس والذيل في المضغة جين SALL1 البشري مثيل بـ21 ٪.	عوز طرف، شذوذات أذن، رتق شرج أو تضيق.

إن مدى مساهمة الوراثة المتعددة العوامل في سببيات بعض العيوب التطورية المفردة الأقل شيوعاً غير واضحة. إن الحقيقة القائلة إن العيوب الأولية المفردة هي متغايرة المنشأ سببياً يدل على أن البعض منها لديه سببيات بيئية وغيرها تنتج عن جينات متبدلة موروثة بشكل سائد أو متنح. إن تعظم التداريز الباكر cranyosynostosis الثانوي لتضييق في الرحم هو مثال للأول، بينما كثرة الأصابع خلف المحور يوضح الأخير.

قبل استخدام أرقام الاختطار في الأمراض المتعددة العوامل من أجل الاستنصاح عند التعرف على عيب أولي مفرد، يجب الرجوع إلى المراجع لتحديد فيما إذا تتوفر أرقام اختطار أخرى.

بعكس مفهوم العيب الأولي المفرد في التطور، يستخدم وصف متلازمة التشوه المتعدد عندما تملك كل العيوب البنيانية المتعددة المشاهدة نفس السببيات المعروفة أو الظنية. تضم العيوب عادة عدداً من الأخطاء غير المتعلقة ببعضها تشريحياً في التخلق. تنجم متلازمات التشوهات المتعددة عن شذوذات صبغية، وعن ماسخات، وعن عيوب جينية مفردة موروثة بطرز مندلية (أنظر الجدول 7 و 4). إن مجال اختطارات الرجعة هو من صفر، في الحالات التي تمثل طفرات جينية طازجة أو المسببة عن ماسخات، إلى 100٪، في حالة طفل ذي متلازمة داون أمه حامل لإزفاء 21 / 21 متوازن.

A. عيوب التطور الأولية المفردة Single Primary Defects in Development:

صنفت هذه العيوب إلى زميرات وفقاً لطبيعة الخطأ في التخلق الذي سبب العيب البنياني الملاحظ: تشوه malformation، تشويه deformation، تمزق disruption، أو ثدن dysplasia البنيان المتنامي. التشوه هو عيب بنياني أولي ناشئ عن خطأ تخلق موضع. التشويه هو تبدل في شكل أو بنيان جزء تمايز بشكل سوي. يستخدم مصطلح التمزق في حالة عيب بنياني ناجم عن تخرب جزء تشكل سابقاً بشكل سوي. يدل مصطلح الثدن على تنظيم شاذ للخلايا مع عواقبها البنيانية.

1. **التشوهات Malformations:** إن معظم الأطفال ذوي التشوه الموضع، مثل العيوب الحاجزية القلبية، هم بخلاف ذلك طبيعيون بالكامل. الإنذار بعد التصحيح الجراحي ممتاز. عند عدم التثبت من وراثة سائدة أو متنحية، تنطبق عوامل اختطار رجعة (2–5٪) المتعددة العوامل على الوالدين غير المصابين.

2. **التشويهات Deformations:** تكتنف معظم التشويهات الجهاز الهيكلي العضلي ومن المحتمل تسببها من القولبة Molding داخل الرحم. قد يكون الضغط المنتج لمثل هذه القولبة داخلي المنشأ، نتيجة عدم التوازن العصبي العضلي داخل الجنين، أو خارجي المنشأ، تالي للازدحام الجنيني. في أي من الحالات، تؤدي نقص قدرة الجنين على الركل إلى نقص حركة الجنين، وهي عامل مهم في تطور الجهاز

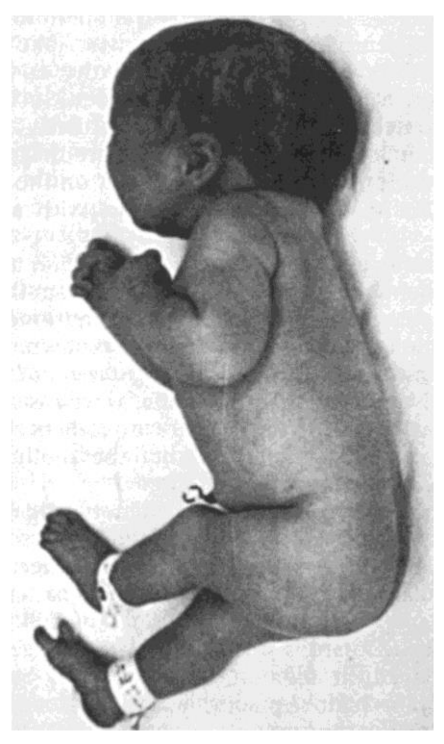
الهيكلي العضلي، خاصة بالنسبة لتطور سوي للمفصل. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يحدث تشويه وضعي صارخ لأي جزء من الجسم عندما لايقدر الجنين على تغيير وضعه وهكذا يتبدل الاتجاه الموجه للقوى الكامنة التشويه.

يحدث تشوه مشتق من منشأ داخلي ذو البدء قبل الولادي في اضطرابات تكتنف تنكس العضل، مثل متلازمة الحثل العضلي التأتري لستاينر، واضطرابات تشمل العصبونات المحركة، مثل داء وردينغ – هوفمان.

إن عيوب تطور CNS هي الأسباب الأكثر شيوعاً للتشويهات الوضعية ويجب أخذها بعين الاعتبار بجدية، في كل وقت يعتقد فيه أن العيب البنياني مشتق من منشأ داخلي.

إن الازدحام الجنيني، وهو السبب الأكثر شيوعاً للتشويه ذي البدء قبل الولادي المشتق من منشأ خارجي، هو ناجم عادة عن نقص حجم الصاء amniotic fluid، وهي حالة تحدث عادة بشكل طبيعي خلال الأسابيع الأخيرة من الحمل عندما يخضع الجنين لنمو شديد السرعة، وفي حالة الخروس. رغم ذلك، يحدث أيضاً بشكل شاذ بسبب نقص النتاج البولي الجنيني والتسريب المزمن لسائل السلى.

تشمل العوامل الأخرى الخارجية المنشأ المرافقة لتطور التشويهات، المجيء المقعدي وشكل الجوف السلوي amniotic cavity (شكل 7 – 1). عندما يكون الجنين بوضع مقعدي، فقد تكون ساقاه عالقتين بين الجسم وجدار الرحم ويكون الجنين غير قادر على الركل بشكل مثالي في هذا الوضع ويزداد وقوع التشويهات بعشرة أضعاف. إن شكل الجوف السلوي الذي يملك تأثيراً عميقاً على شكل الجنين المضطجع فيه يتأثر بالعديد من العوامل بما فيها شكل الرحم؛ حجم الصاء؛ حجم وشكل الجنين؛ وجود أكثر من جنين؛ موضع انغراس المشيمة؛ وجود أورام رحم؛ شكل جوف البطن المتأثر بالحوض, الطنف العجزي, والأعضاء البطنية المجاورة؛ ومتانة عضلات البطن.



الشكل 7-1: متوالية التشويه المقعدي.

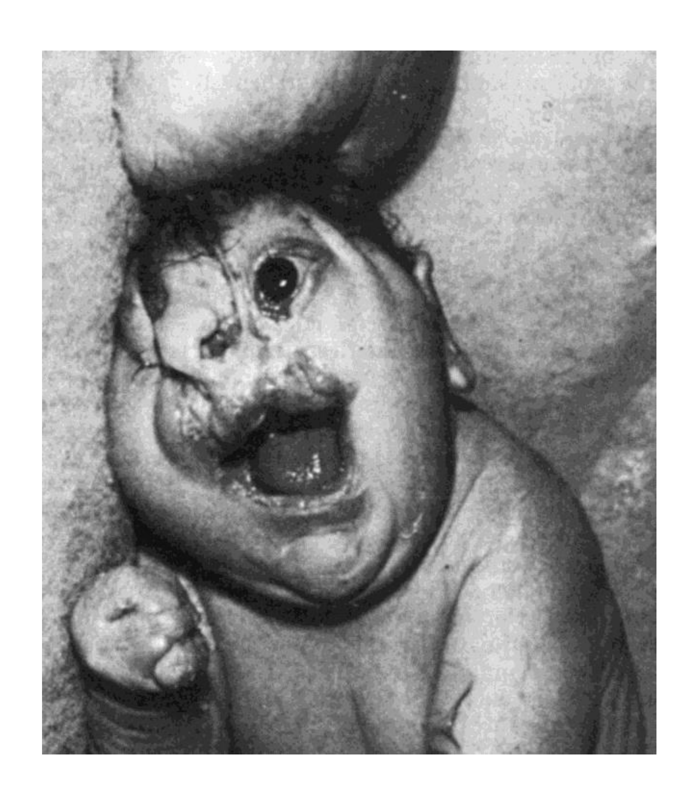
إن أكثر مايشاهد من تشويهات الوضع تواتراً هي الأشكال المختلفة لحنف القدم وخلع الورك الولادي. إن معظم الأطفال ذوي هذه التشويهات هم عدا ذلك أسوياء بالكامل ويكون إنذارهم ممتازاً. يحدث التصحيح عادة عفوياً. رغم ذلك، إن الإدراك بأن العيب البنياني يمثل تشويهاً، لا يستلزم دائما ازدحاماً جنينياً، ويجب أن تؤدي إلى الاهتمام الدقيق بالاحتمالات السببية الأخرى التي قد تملك أهمية كبيرة للطفل. مثال، يمكن لنقص حركة الجنين أن تكون ثانوية لشذوذات عصبية جدية، يجب أن تنبه التقفعات المفصلية المتعددة الطبيب إلى احتمال التشوه في تطور CNS. رغم أن لدى خلع الورك الولادي والحنف اختطار رجعة 3 – 5٪، فإن معظم التشويهات تكون نتيجة الازدحام الفيزيولوجي وتملك اختطار رجعة أخفض. إن التشويهات الناجمة عن الازدحام المرضي (مثل، أورام أو تشوه الرحم) تملك اختطار رجعة أعلى كثيراً ما لم تتبدل العوامل المؤدية إلى الازدحام قبل الحمول

التالية. إن التشويهات الناتجة عن تشوه مستبطن (مثل، عدم تكون الكلية) تملك اختطار رجعة شبيهاً بذلك الذي للتشوه المستبطن.

3. التمزق **Disruption**: يحدث عيب التمزق بعد تخرب جزء قد تشكل سوياً في السابق. يوجد على الأقل آليتان أساسيتان معروف أنهما تسببان التمزق. تشتمل إحداها على تشبك Entanglement يليه تمزق أو بتر بنيان سوي التطور، عادة إصبع، ذراع، أو ساق، من قبل ألياف السلى amnion التي تطوف في الصلى amniotic fluid (أي أشرطة صلى) (شكل 7 –2). تشتمل الثانية على انقطاع التروية الدموية عن جزء متنام، مما يؤدي إلى احتشاء، نخر، و/ أو ارتشاف بنى قاصية عن الأذية. إذا حدث انقطاع التروية الدموية باكراً في الحمل، فإن العيب التمزقي المشاهد في تمام الحمل term يشمل عادة الرتق أو غياب جزء خاص. إذا حدث الاحتشاء فيما بعد، فمن المرجح أن يكون النخر حاضراً. من الأمثلة عن العيوب المتعلقة بالتمزق الأولية المفردة والتي تقتضي الآليات الاحتشائية، الرتق المعوي غير الأثني عشري، انشقاق البطن الخلقي، تنخرب الدماغ Porencephaly وعيوب نقص الطرف المستعرضة الانتهائية. إن الدور الذي يلعبه مدى تمزق بنيان متطور في سوء التخلق مجهول.

تلعب العوامل الوراثية دوراً صغيراً في إمراض التمزقات؛ فمعظمها حوادث فرادية في عائلات ماعدا ذلك سوية. يتحدد الإنذار في العيب التمزقي بالكامل من خلال مدى وموضع النسيج المفقود. وهكذا، يملك طفل ذو طرف مبتور إنذاراً ممتازاً لوظيفة طبيعية، بينما لا يملكه طفل ذو دماغ منخرب.

4. الثدن (خلل التنسج) **Dysplasia**: الأثدان إما موضعة أو معممة. أما الموضعة فهي عادة عيوب تطورية أولية مفردة (مثال أورام وعائية دموية). قد تنجم الأثدان الموضعة عن تعبير مزيق لطفرة جينية حدثت في المضغة، أو قد تسببت عن العوامل (ماسخات، فيروسات) التي تصيب الخلايا الانتقائية الاستعداد (العدسات lens– حميراء rubella). لكن تتظاهر الأثدان المعممة، مثل اضطرابات النسيج الضام عادة كمتلازمات تشوهية متعددة مع اكتنافها لضرب واسع من الأبنية بسبب التوزع المنتشر للنسيج المثدون.



الشكل 7-2: متوالية التمزق الشريطي السلوي.

إن أسباب الغالبية العظمى للأثدان الموضعة مجهولة. لأن العديد من الأثدان المعممة تنتج عن جينات شاذة، فمن الممكن أن الأثدان الموضعة سوف تعكس طفرة جسدية في نسج معينة. تتوافق النظرية مع الملاحظة أن اختطار الرجعة التجريبي من أجل الأثدان الموضعة منخفض. يبدو أن عملية الثدن تكتنف النمو غير المنتظم؛ وهكذا، تتغير معظم الأثدان مع الوقت. تصبح الأورام الوعائية الدموية الشعرية آيبة(*) Involuted، وتحمل وحمات لباس الاستحمام خطر الاستحالة الخبيثة. إن معرفة التاريخ الطبيعي للآفة هو حاسم من أجل المتابعة الطويلة الأمد للأطفال ذوي الأثدان الموضعة.

(*) متراجعة.

5. **المتوالية Sequence**: إن طراز الشذوذات المتعددة الذي يحدث عندما يسبب عيب أولي مفرد في التخلق الباكر شذوذات متعددة من خلال عملية شلالية لأخطاء تخلق ثانوية وثالثية يسمى المتوالية. عند تقييم طفل لديه شذوذات متعددة، فإنه يتوجب على الطبيب التفريق بين الشذوذات المتعددة الثانوية لخطأ تخلق موضع مفرد (متوالية) ومتلازمة تشوه متعدد. في الأول، يعتمد الاستنصاح من أجل اختطار رجعة الشذوذات المتعددة على اختطار رجعة التشوه الموضع المفرد بالكامل.

تستخدم مصطلحات متوالية التشوه، متوالية التشويه، ومتوالية التمزق فقط من أجل وصف الخطأ البادئ في تخلق المتوالية إذا كان معروفاً. مثال، متوالية تشوه روبين، هي طراز شذوذات متعددة تنتج جميعها عن عيب تطوري مفرد ذي بدء قبل ولادي – نقص تنسج فكي. بسبب صغر اللسان نسبة لجوف الفم، فإنه يسقط للخلف (تدلي اللسان)، يعيق غلق الرفين الحنكيين الخلفيين مما يسبب فلح الحنك ذي الشكل U. يسمح الإدراك بأن كل العيوب المشاهدة ناجمة عن خطأ موضع مفرد باستنصاح اختطار رجعة معتمد على العيب المفرد.

لدى الرضيع المشاهد في (الشكل 7–1) تعرج القحف bathrocephaly، صعر torticollis، عدم تناظر الوجه، ورك مخلوع، وشذوذ روحي لكلا القدمين كنتيجة لانضغاط الأجزاء الجنينية المتنامية، هذا الطراز هو متوالية تشويه المقعد breech deformation sequence. حدث الازدحام داخل الرحم بسبب ولادة رضيع كبير الحجم بوضع مقعدي من أم خروس صغيرة؛ وبالتالي يكون اختطار الرجعة مهملاً.

يساعد إدراك الطبيعة التشويهية للشذوذات بالنسبة للإنذار. يجب أن تبرأ جميع المشاكل عفوياً أو بالعلاج الوضعي postural.

في المتوالية التمزقية الشريطية السلوية، تكون كل العيوب القحفية الوجهية والأطراف ثانوية للتضيق الناجم عن التشبك في خيوط السلى الليفية العديدة الممتدة من الانغراز المشيمي للحبل السري إلى سطح المشيماءchorion المجردة من السلى أو الطافية بحرية في الكيس المشيمائي (انظر الشكل 7 –2). إن خيوط المشيماء هذه، والتي تنجم عن انفتاح الغشاء المتشكل سوياً، يمكن أن تسبب عيوباً

ثانوية من خلال آليات متعددة. تحدث التشوهات إذا اعترض ليف المشيماء التوالي الطبيعي للتطور. مثال، قد يعيق خيط المشيماء التحام النواتئ الوجهية بحيث ينتج الشفة المشقوقة. تحدث التمزقات بشكل ثانوي لتمزق أبنية نمت سابقاً سوياً ؛ مثال، قد يشطر شريط سلوي مناطق وجهية قحفية نامية على طول خطوط لا تتماشى مع المستويات الطبيعية لغلق الوجه.

تحدث التشويهات المتسببة عن الانضغاط الجنيني ثانوياً لقلة الصاء oligohydroamnios أو لربط جزء جنيني بحبل tethering. قد ينجم الأول عن تمزق كل من المشيماء والسلى مع تسرب تال مزمن للصلى. يحدث الربط بحبل عندما يصبح الجنين أو جزءاً منه مثبتاً من خلال التأثير الحاصر للشريط السلوي بحيث يصبح غير قادر على تغيير وضعه وهكذا تبديل اتجاه القوى الكامنة التشويه. يعتمد اختطار الرجعة على اختطار رجعة تمزق السلى؛ لم يذكر أن أبوين غير مصابين قد وُلد لهم أكثر من طفل مصاب بهذا الاضطراب.

B. متلازمات التشوه المتعدد **Multiple Malformation Syndromes**: يضم هذا الصنف المرضى الذين حدث عندهم شذوذ نمائي واحد أو أكثر لجهازين أو أكثر، يعتقد أنها ناجمة عن سببيات مشتركة. بخلاف متلازمة داون، ذات الوقوع 1/ 660، ومتلازمات XXY (1 / 500 ذكر)، لا تحدث أي من هذه الاضطرابات بتواتر أكثر من 1/ 3000 ولادة حية.

قد تتسبب متلازمات التشوه المتعدد من شذوذات صبغية وجينية ومن ماسخات. يترافق عدد منها مع شذوذات الصبغي.

إن الاضطرابات الناجمة عن جينات طافرة مفردة (سائدة أو مرتبطة بالإكس عند الذكور) أو لأزواج من الجينات الطافرة (صبغي جسدي متنحي) تسبب أيضاً عدداً من متلازمات التشوه المتعدد ذات البدء قبل الولادي يمكن التعرف عليها. يعتمد التشخيص الصحيح على الدراية السريرية لأنه في معظم الحالات ليس هناك اختبار مخبري لإثبات التشخيص. إن القصة العائلية لفرد مصاب بشكل مشابه هي غاية في الفائدة. رغم ذلك، في العديد من المرضى ذوي تناذرات التشوه المتعدد جينية السببيات، يكون الحدوث فرادياً وبذلك تمثل طفرات جينية طازجة. في مثل هذه المواقف، يكون جميع أعضاء العائلة أسوياء، ويعتمد التشخيص بالكامل على تقييم

نمط المريض الظاهري. من المهم إدراك أن التغير في التعبير هو القاعدة في الحالات الصبغية الجسدية السائدة. إن المتلازمة الكلوية - الأذنية – الخيشومية هي حالة صبغية جسدية سائدة مترافقة مع فقد سمع، وهدات pits أمام صيوان الأذن، نواسير أو أكياس خيشومية، صيوان أذن شاذ مع أذن وسطى و/ أو باطنة مشوهة، تضيق / لا تنسج القناة الدمعية، وثدن كلوي. في بعض الحالات قد يملك والد طفل مصاب بشكل وخيم وهدة أمام صيوان الأذن كمظهر وحيد للجين المتبدل، ومن هنا، أهمية إلقاء الضوء على أهمية الفحص الفيزيائي الدقيق لكلا الوالدين قبل تقديم الاستنصاح من أجل اختطار الرجعة.

تضم الاضطرابات المتسببة عن الماسخات متلازمات تشوهية متعددة ناجمة عن تأثير العوامل المعدية النوعية أو الدوائية أو الكيماوية والتي أصبحت المضغة أو الجنين على تماس بها أثناء الحمل. مثال، هو اعتلال المضغة بالحمض الرتينوئي (اعتلال المضغة بإيزوتريتينوئين [أكوتان])، والذي يترافق مع شذوذات وجهية قحفية، خاصة صغر صيوان الأذن و/ او انعدام صيوان الأذن؛ عيوب قلبية وعائية؛ شذوذات CNS، شذوذات توتية؛ ومجال ذكاء دون سوي. لدى نسل النساء اللواتي يتناولن إيزوتريتينوئين بين اليوم 15 بعد الحمل ونهاية الأثلوث trimester الأول اختطار 35٪ من أجل هذا الاضطراب. من الممكن الوقاية من مثل هذه الحالات قبل الحمل، خاصة في حالة الأدوية والكيماويات, إذا أدركت الأم أن العامل قيد المناقشة قد يصيب طفلها. من الصعب من جهة أخرى، أن تتجنب امرأة حامل التماس مع العوامل المعدية.

يجب الحصول على قصة دقيقة لمدخول الدواء والتعرض الكيماوي من والدي الأطفال ذوي المتلازمات التشوهية المتعددة، خاصة عندما تكون سببيات الاضطراب مجهولة. إن قائمة العوامل الماسخة لـ T.H. Shepard، والأدوية في الحمل والإرضاع لـ Freeman and Yaffe ،Briggs بالإضافة إلى المراجع على الإنترنت مثل REROTOX and TERIS هي مراجع ممتازة للتعرف على فيما إذا كان العامل الذي تعرضت له الأم ماسخاً معروفاً.

إن الأنماط الظاهرية النوعية والسهلة التمييز هي غير موجودة من أجل كل من الأمراض المعدية المترافقة بشكل شائع مع تبدل النماء الجنيني. كثيراً ما يمكن أن

يشتبه بالعدوى داخل الرحم عند هؤلاء ذوي طراز التشوه الشامل. يجب أخذ العدوى الرحمية بعين الاعتبار إذا كان الرضيع صغيراً نسبة لسن الحمل أو متأخر النماء ؛ إضافة إلى ذلك، قد يكون الرضيع مصاباً بصغرأو موه الرأس ؛ بعيوب المقلة التي تشمل صغر المقلة، التهاب الشبكية والمشيمية، ساد، أو الزرق ؛ وبضخامة كبد وطحال وقلة الصفيحات. تملك العدوى داخل الرحم طيفاً واسعاً من المظاهر السريرية، من وليد وخيم الإصابة ذي التشوهات المتعددة إلى طفل دون تشوهات والذي لديه عجوزات تعلم أول ما تم التعرف عليها في سن المدرسة.

بالإضافة إلى ذلك، تحدث بعض متلازمات التشوه المتعدد المعروفة جيداً تكون فيها كل الحالات تقريباً فرادية عند عائلات سوية ماعدا ذلك. تضم الأمثلة متلازمة كوستلو، وهي اضطراب يترافق مع نقص نمو بعد الولادة، تخلف عقلي ,كبر رأس، وجه خشن، جلد فضفاض، أخمصان وراحتا يدين مفرطة التقرن, أورام حليمية في النواحي حول الفموية، الأنفية، والشرجية، اعتلال عضل القلب، ضمور المخ؛ ومتلازمة كابوكي المتميزة بنقص نمو بعد الولادة، تخلف عقلي، شقوق جفنية طويلة، أذنان ناشزان، وهدات أمام صيوان الأذن. عيوب قلبية، ووسائد رؤوس أصابع بارزة. رغم أن سببيات هاتين المتلازمتين مجهولة، فإنه من الممكن الآن من خلال الطرائق الجزيئية التعرف على سببيات العديد منها. مثلاً، تشير دراسات استخدام التهجين في الموضع التألقي (FISH) إلى أن متلازمة وليامز تنجم عن خبن أليل إيلاستين واحد موضع في الوحيدة الصبغية 7q11.23، بينما تنجم متلازمة روبنشتاين – تايبي من خبن صغير في 16p13.3. في حالة متلازمة برادر- ويلي، وهي اضطراب آخر فرادي شائع، يعتمد وجود النمط الظاهري على فيما إذا وُرث الجين من الأم أو الأب، وهي آلية معروفة بالختم (أو البصمة) الجيني genetic imprinting. يملك أكثر من 50٪ من الأطفال ذوي متلازمة برادر – ويلي خبناً صبغياً مكتنفاً الشريط q11.2 من الذراع الطويل للصبغي 15. يكون الصبغي المخبون مشتقاً من الأب في كل الحالات.

رغم أن جين متلازمة براخمان - دولانج ليس معروف الموضع, فمن المعتقد أن معظم الحالات تنتج عن جين مفرد منتقل بطراز صبغي جسدي سائد. يمثل انخفاض اختطار الرجعة على الأرجح عجز الأفراد المصابين إصابة شديدة الوخامة عن

التوالد. وفرت التجربة مع العديد من الأطفال ذوي كل من تلك الاضطرابات قدراً كبيراً من المعلومات التي يمكن أن تكون شديدة الفائدة للوالدين في فهم سلوك طفلهم وللمثقفين في تخطيط منهج ملائم. مثال، وُصف نمط ظاهري سلوكي معين لمتلازمة دولانج ؛ إدراك الوالدين أن سلوك طفلهم الزائغ هوً سويً من أجل متلازمة دو لانج وليس خطأهم ً يمكن أن يكون شديد الفائدة في التخفيف من قلقهم وشعورهم بالذنب. في حالة متلازمة ويليامز، تم التوثق من نمط ظاهري سلوكي مختلف، لكنه مميز مثله ويشمل التالي: عجوزات حركية تطورية متعددة تصيب القوة، التوازن. التناسق، والتخطيط للحركة ؛ سوء وظيفة تكامل الحس المتعلق بشكل أساسي بفرط الحساسية للصوت ؛ فرط النشاط ؛ تأخر مهارات اللغة الاستقبالية والتعبيرية والقواعد الملائمة للعمر والتلفظ المتواقت؛ القراءة أفضل من القدرة على الرياضيات؛ وقصور وظيفة المعرفة cognition يتراوح مجاله من عجوزات التعلم إلى التخلف العقلي. هذا الإدراك للقوى والضعف الخاص بالطفل يسمح للمثقفين بتطوير منهاج سيعطي الأطفال المصابين فرصة أفضل لبلوغ كوامنهم.

في بعض ترابطات التشوهات اللاعشوائية لم يتم التعرف فيما إذا كان الطراز متوالية أو متلازمة. توصف مثل هذه التشوهات المرتبطة مع بعضها بالترابطات associations. أحد الأمثلة السريرية الهامة هو ترابط VATER، والتي تشمل عيوباً فقرية، رتقاً شرجياً، ناسوراً مريئياً رغامياً مع رتق، نقص تنسج الطرف العلوي الكعبري، وعيوباً كلوية. شوهد أيضاً في هذه المشاركة شريان سري مفرد وشذوذات قلبية وتناسلية. من المرجح أن تحدث هذه العيوب معاً في تقريباً أي توليفة من اثنين أو أكثر وتمثل عادة حدوثاً فرادياً في عائلة طبيعية عدا ذلك.

إن الهدف النهائي في تقييم طفل لديه عيوب بنيانية هو وضع تشخيص إجمالي نوعي. عندما يوضع مثل هذا التشخيص، فمن الممكن عادة تقديم الاستنصاح الملائم للوالدين من أجل اختطار الرجعة، و تحديد مآل وإعطاء إنذار دقيق حول التطور المستقبلي للطفل، وخطة ملائمة من أجل بلوغ كامن الطفل، وعندما يغيب

التشخيص الإجمالي، فإن أقصى ما يمكن توقعه هو فهم أفضل لطبيعة وبدء المشكلة، والتي غالباً ما تكون مفيدة للوالدين والآخرين المتعاملين مع الطفل.

*   *   *

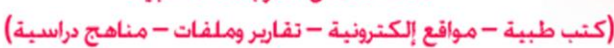




دار القدس

للعلوم الطبية و الترجمة

كافة أعمال الترجمة الطبية





• دار القدس للعلوم الطبية والترجمة:

هي دار متخصصة في ترجمة وإعداد ونشر وتوزيع المراجع والكتب الطبية من كافة الاختصاصات، ولقد ساهمت دار القدس للعلوم الطبية والترجمة في إحداث نقلة نوعية من حيث إغناء المكتبة الطبية العربية بأهم وأشهر المراجع الطبية، حيث بلغت إصداراتها أكثر من مائتي كتاب طبي باللغة العربية.

• بعض الجهات التي تم العمل معها:

– منظمة الصحة العالمية **WHO**.

– صندوق الأمم المتحدة للسكان **UNFPA**.





– مستعدون للقيام بكافة أعمال الترجمة الطبية (ترجمة كتب – مواقع إلكترونية – تقارير وملفات – مناهج دراسية).

– مستعدون لتقديم عروض نسخ إلكترونية من كتب الدار في مجالات الطب البشري والصيدلة وطب الأسنان والتمريض والتثقيف الصحي (ملفات **WORD** و **PDF**).

– وكذلك نقوم بإعداد أضخم قاموس طبي شارح لكافة المصطلحات، يتضمن الترجمة الطبية من اللغة الإنكليزية إلى العربية، مع شرح موجز ومفيد للمعنى، وهو ما لا يحتويه أي قاموس طبي آخر.

إصدارات دار القدس للعلوم الطبية والترجمة

	الأمراض الداخلية
1	المرجع الشامل في الأمراض الداخية (تسعة أجزاء)
2	الأمراض الداخلية (12 جزء)
3	الأمراض والطب المخبري
4	الطب الباطني
5	المرجع العلاجي في الطب الباطني
6	الطب الإسعافي الباطني
7	الأخطاء الشائعة في الطب السريري
8	الأعراض والعلامات في الطب السريري
9	الاستذكار السريع في الأمراض العصبية
10	حالات موجزة في الأمراض العصبية
11	الفحص العصبي الميسر
12	أسرار التشخيص السريري
13	أمراض الكبد والسبيل الصفراوي والبنكرياس
14	أعراض وتشخيص الأمراض الهضمية
15	احتشاء العضلة القلبية الحاد (هل هي جلطة)

16	التوصيات في الأمراض القلبية
17	الإسعافات القلبية
18	الاسعافات الأولية للكليات الطبية
19	تخطيط القلب الكهربائي
20	دليل تخطيط القلب الكهربائي "عربي انكليزي"
21	تخطيط القلب الكهربائي في عشرة أيام
22	التفسير السريع لمخطط كهربية القلب
23	المعالجة الدوائية للأمراض النفسية
24	مبادىء المعالجة الفيزيائية العصبية
25	530 سؤالاً وجواباً في الطب العام

الأدويــــــة

1	الشامل في الأدوية السريرية
2	المرجع في العلاج الدوائي السريري
3	التدبير الدوائي للحالات السريرية
4	الشامل في أدوية الأطفال
5	المرجع في علم الأدوية السريري
6	المعين الدوائي في الممارسة السريرية

7	مبادى وأساسيات علم الصيدلة

الجراحة

1	المرجع في الجراحة العامة
2	أطلس الجراحة العامة
3	أساسيات الجراحة
4	أسئلة في الجراحة العامة
5	مبادىء العناية بالمريض الجراحي
6	المرجع في الجراحة البولية
7	أطلس العمليات الأساسية في الجراحة البولية
8	الأساسيات في الجراحة البولية والتناسلية
9	الوجيز في الجراحة البولية عند الأطفال
10	جراحة المري والمعدة والعفج
11	أبحاث في الجراحة العصبية
12	المدخل إلى جراحة قاعدة القحف التنظيرية
13	الفحص السريري في الأورتوبيديا
14	أسئلة البورد في الارتوبيديا
15	أورتوبيديا الأطفال

16	أذيات القدم الرضية

طب الأطفال

1	المرجع في طب الأطفال
2	الدليل العلاجي في طب الأطفال
3	الشامل في أدوية الأطفال
4	مبادئ طب الأطفال
5	التغذية في طب الأطفال
6	طب الأطفال الإسعافي
7	مراجعات سريرية في طب الأطفال
8	المرجع الشامل في اللقاحات
9	مبادىء وأساسيات التلقيح
10	العناية المشددة الوليدية
11	المرجع في العناية الوليدية
12	التهوية المساعدة في الوليد
13	المشاكل التنفسية في الوليد
14	المعين في جراحة آفات القلب الخلقية
15	الاضطرابات العصبية في الوليد

16	الأمراض الخمجية في الجنين والوليد
17	الجديد في أمراض جهاز الهضم و التغذية عند الأطفال
18	المرجع في تدبير الاضطرابات والأذيات الإسعافية عند الأطفال
19	اليرقان الوليدي
20	علم الوراثة البشري
21	دعم الحياة المتقدم عند الأطفال
22	1000 سؤال وجواب في طب الأطفال

الأمراض النسائية والتوليد

1	الحمول والولادات عالية الخطورة
2	أساسيات التوليد وأمراض النساء
3	المعين في التوليد وأمراض النساء
4	مراجعات سريرية في التوليد وطب النساء
5	المرجع الطبي في التوليد
6	الدليل في فحص الاختصاص للتوليد وأمراض النساء وجراحتها
7	معجم مصطلحات التوليد و أمراض النساء
8	100 حالة سريرية توليد ونسائية
9	مقاربات سريرية في التوليد وأمراض النساء

10	حالات سريرية في التوليد وأمراض النساء
11	تساؤلات سريرية في الأورام النسائية
12	أسئلة الجامع في التوليد
13	الإيكو في طب النساء خطوة خطوة
14	الإيكوغرافي في التوليد وأمراض النساء
15	المرجع في التقييم الصدوي في التوليد وأمراض النساء

أمراض الأذن والعين

1	جراحة الأذن الوسطى
2	مدخل الى جراحة الجيوب التنظيرية
3	المنهج العلمي في وصف الصادات
4	أبحاث هامة في الأذن والأنف والحنجرة
5	مراجعة في البصريات و الانكسار

التخدير والعناية المشددة

1	العناية المشددة ICU
2	المرجع في طب العناية المركزة
3	العناية المشددة ما بعد العمل الجراحي

4	أسئلة البورد في التخدير والعناية المركزة
5	الاستشارات السابقة للتخدير والجراحة
6	الشامل في علم التخدير
7	أسس علم التخدير
8	المراجعة الشاملة في التخدير
9	التخدير العملي
10	التخدير السريري
11	التخدير المرضي
12	الشامل في أسئلة التخدير
13	إجراءات التخدير السريري
14	التهوية الألية
15	الشامل في التهوية الألية
16	الوجيز في التهوية الآلية
17	إنعاش الوليد
18	التهوية المساعدة في الوليد

المخبر والأشعة

1	الأمراض والطب المخبري

2	تفسير النتائج المخبرية
3	التشريح الشعاعي (عربي – إنكليزي)
4	التشخيص الشعاعي للصدر
5	التشخيص الشعاعي للبطن
6	100حالة مرضية في الأشعة الصدرية
7	الإيكو الشامل
8	التشخيص الإيكو غرافي السريري
9	الوافي في التصوير الطبوغرافي
10	مبادىء وأساسيات التصوير بالأمواج فوق الصوتية
11	اليسير في الإيكو القلبي
12	الوجيز في التشخيص المخبري للجراثيم الطبية

سلسلة مراجعات قبل الامتحان لطلاب الطب البشري

1	الأسئلة الشاملة
2	الأسئلة الشاملة (2)
3	أسئلة الأطفال 1
4	أسئلة الأطفال 2
5	أسئلة التوليد
6	أسئلة الأمراض النسائية

7	أسئلة الجراحة العامة
8	أسئلة الجراحة العظمية
9	أسئلة الجراحة البولية
10	أسئلة الجراحة العصبية
11	أسئلة الجراحة الصدرية
12	أسئلة جراحة الأطفال
13	أسئلة الجراحة التجميلية
14	أسئلة جراحة الأوعية
15	أسئلة الأمراض العصبية
16	أسئلة الأمراض الصدرية
17	أسئلة الأمراض القلبية
18	أسئلة الأمراض الهضمية
19	أسئلة الأمراض الغدية
20	أسئلة الأمراض الخمجية
21	أسئلة الأمراض المفصلية
22	أسئلة أمراض كلية
23	أسئلة أمراض الدم

سلسلة الوجيز

1	الوجيز في الجراحة العامة

2	الوجيز في الأمراض الهضمية
3	الوجيز في الأمراض التنفسية
4	الوجيز في الأمراض العصبية
5	الوجيز في الأمراض الخمجية
6	الوجيز في أمراض القلب
7	الوجيز في أمراض الدم
8	الوجيز في أمراض الكلية
9	الوجيز في أمراض الغدد الصم
10	الوجيز في طب الأطفال
11	الوجيز في طب التوليد
12	الوجيز في أمراض النساء
13	الوجيز في طب الإسعاف
14	الوجيز في طب العائلة

طب الأسنان

1	المعين في طب الأسنان السريري
2	أطلس التظاهرات السريرية للأمراض الفموية الشائعة
3	الجراحة الفموية الصغرى في العيادة السنية

4	المرشد السريري في علم الرضوض السنية
5	المعجم الشارح لمصطلحات التعويضات السنية
6	غرس الأسنان
7	الزريعات في طب الأسنان
8	طب الأسنان المسند (عربي – إنكليزي)
9	التدبير التقويمي لسوء الإطباق
10	كتاب في تقويم الأسنان
11	التدبير التقويم للأقواس السنية بالأجهزة مسبقة التعديل MBT
12	التقويم اللامرئي
13	التخطيط الوجهي والسني
14	أسرار الإتقان في تعويضات الأسنان
15	أسس وطرائق البحث العلمي في طب الأسنان

التثقيف الصحي

1	دليل الأسرة الصحي
2	الأعشاب والنباتات الطبية
3	كيف تتخلص من السمنة
4	دليل مريض السكري

طب عام

1	علم التشريح السريري (عربي – إنكليزي) – أربعة أجزاء
2	الاسعافات الأولية للكليات الطبية
3	أسس وطرائق البحث في العلوم الطبية
4	التدخين أخطر وباء يهدد العالم
5	المعالجة الحرارية العميقة / الليزر

التمريض

1	أساسيات الرعاية التمريضية
2	الرعاية التمريضية للأطفال والرضع
3	أدوية التمريض
4	الإسعافات الأولية للتمريض

www.dar-alquds.com

www.facebook.com/daralquds.translate

info@dar-alquds.com –

daralqudspub@gmail.com

جوال + (واتس – فايبر): 00963944920684